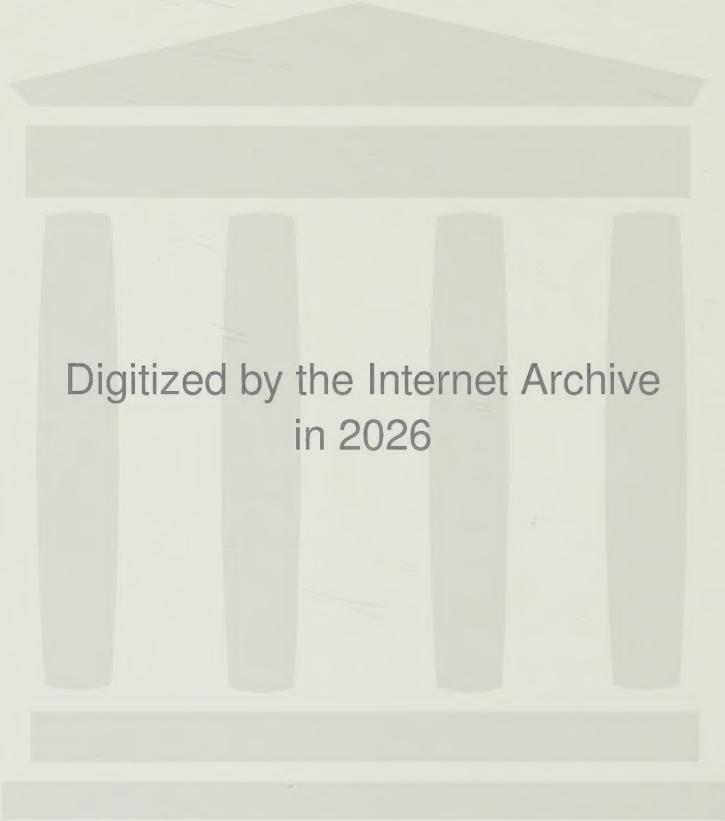


KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEHANDLUNG
DER MÄNNLICHEN INFERTILITÄT MIT DEM
REBOUND-EFFEKT NACH ORALER, HOCHDOSIERTER
MEDIKATION MIT TESTOSTERONUNDECANOAT

1981

HELMUT KLOER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555026_0007

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. E. Nieschlag) der Frauenklinik
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster
(Dir.: Prof. Dr. F.K. Beller (geschäftsführend)
Prof. Dr. H.P.G. Schneider)

"KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEHANDLUNG
DER MÄNNLICHEN INFERTILITÄT MIT DEM
REBOUND - EFFEKT NACH ORALER, HOCHDOSIERTER
 MEDIKATION MIT TESTOSTERONUNDECANOAT"

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Helmut Kloer

aus

Münster

1981

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
(Leitung: Prof. Dr. E. Wittenberg) der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster
1917, Bonn, Dr. E. Wittenberg
Prof. Dr. H. B. Schenck

"KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEDEUTUNG
DER KASSELISCHEN INFILTRATION MIT EINER
REINHEIT - EITELKEIT BEI GROSSEN, KROCHENFÄHIGEN
MILCHKÜHEN MIT REINHEITEN"

INHALT - KLASSE

Einleitung und Zusammenfassung der Arbeit
Der Kasseleiter
I. Versuchsaufbau und Versuchsaufbau
II. Ergebnisse

III. Zusammenfassung und Ergebnisse
IV. Zusammenfassung und Ergebnisse



Verfasser

Verfasser

Verfasser

Verfasser

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Prof Dr H Themann

1 Berichterstatter: Prof. Dr. E. Nieschlag

2 Berichterstatter: Prof. Dr. H. Wagner

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie der
Frauenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent:

Prof.Dr.med.E.Nieschlag

Korreferent:

Prof.Dr.med.H.Wagner

Z u s a m m e n f a s s u n g

Kloer, Helmut

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEHANDLUNG DER MÄNNLICHEN
INFERTILITÄT MIT DEM REBOUND-EFFEKT NACH ORALER, HOCHDOSIER-
TER MEDIKATION MIT TESTOSTERONUNDECANOAT

Fünf Männer mit Fertilitätsstörungen werden für 9 - 12 Wochen mit täglich 3 x 80 mg Testosteronundecanoat (TU) per os behandelt. Azoospermie wird nicht einheitlich erreicht. Nach Therapieende steigen die Spermienkonzentrationen von drei Patienten um mehr als 50 % an, die Spermienkonzentration eines Patienten um 35 % und ein Patient zeigt eine Abnahme der Konzentration. Der Anteil der beweglichen Spermien steigt um durchschnittlich 15,8 % und der Anteil der normal geformten Spermien um durchschnittlich 33,4 % an. Der Einfluß dieser hochdosierten TU-Gabe auf das Agglutinationsverhalten, den pH-Wert und das Volumen der Ejakulate sowie auf die Konzentrationen von Testosteron, FSH, LH, DHT, Östradiol, Prolaktin und Cortisol im Blutplasma sowie auf die Prozentbindung des Testosterons wird ebenfalls untersucht.

TU ist oral wirksam, hat einen positiven Effekt auf die Konzentration, die Motilität, die Morphologie und das Agglutinationsverhalten der Spermien; somit ist eine orale Rebound-Therapie möglich. Spermienzahlanstiege sind auch ohne eine vorherige azoospermatische Therapiephase zu erreichen.

Tag der Promotion: 28.7.1981

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	Seite	1
1.1.	DIE REBOUND-THERAPIE ALS ANDROLO- GISCHE THERAPIEFORM	Seite	1
1 2.	PROBLEME DER ANDROGENAPPLIKATION BEI DER REBOUND-THERAPIE	Seite	2
1 3	EIGENSCHAFTEN DES ORAL WIRKSAMEN TESTOSTERONUNDECANOATS	Seite	3
2	PATIENTEN	Seite	4
2 1.	BEFUNDE DER ALLGEMEINEN UNTERSUCHUNG DER PATIENTEN VOR DER TESTOSTERON- UNDECANOAT - GABE	Seite	4
2 2	BEFUNDE DER ANDROLOGISCHEN UNTER- SUCHUNG DER PATIENTEN VOR DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE	Seite	5
2 3	BEFUNDE DER GYNÄKOLOGISCHEN UNTER- SUCHUNG DER EHEFRAUEN	Seite	6
3	METHODEN	Seite	-
3 1	UNTERSUCHUNGSSHEMA	Seite	-
3.2.	SPERMAUNTERSUCHUNGEN: SPERMIENDICHTE, SPERMIENMOTILITÄT, SPERMIENMORPHOLOGIE	Seite	7
3.3.	HORMONUNTERSUCHUNGEN	Seite	8
4	ERGEBNISSE	Seite	10
4 1.	EINFLUß DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DIE SPERMADATEN	Seite	10
4.2.	EINFLUß DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DIE HORMONKONZENTRATIONEN IM SERUM	Seite	13
4.3.	NEBENWIRKUNGEN DER TESTOSTERONUNDE- CANOAT - GABE	Seite	15

5	DISKUSSION	Seite	16
5 1	GRUNDLAGEN FÜR DIE SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE	Seite	16
5 2	SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE BEI DER REBOUND - THERAPIE	Seite	18
5 3	SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE ZUR MÄNNLICHEN FERTILITÄTSKONTROLLE	Seite	22
5 4	ERGEBNISSE DER REBOUND - THERAPIE	Seite	24
5 5	BEURTEILUNGSKRITERIEN FÜR SPERMAVERÄNDERUNGEN	Seite	28
5 6	DAUER DER REBOUND - THERAPIE	Seite	31
5 7	BEGINN UND DAUER DER SAMENVER- BESSERUNGEN	Seite	32
5 8	HÄUFIGKEIT DER SPERMAUNTER- SUCHUNGEN	Seite	34
5 9	AUSWAHL DER PATIENTEN	Seite	35
5 10	RISIKEN DER REBOUND - THERAPIE	Seite	39
5 11	EINFLUß DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DIE HORMONKONZENTRATIONEN IM BLUTPLASMA	Seite	40
5 12	ERKLÄRUNGSANSÄTZE DES REBOUND - EFFEKTES	Seite	46
5 13	EINFLUß DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DAS AGGLUTINATIONSVER- HALTEN DER SPERMIEN	Seite	47
5 14	ZUSÄTZLICHE MEDIKAMENTENGABE BEI DER REBOUND - THERAPIE	Seite	49
5 15	ALTERNATIVEN ZUR REBOUND - THERAPIE	Seite	50
6	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	Seite	53
7	ZUSAMMENFASSUNG	Seite	78
8	LITERATURVERZEICHNIS	Seite	79

1.1. DIE REBOUND-THERAPIE ALS ANDROLOGISCHE THERAPIEFORM

Die Häufigkeit der sterilen Ehen beträgt 10 - 15 %. Die Ursache der Kinderlosigkeit ist in etwa 40 - 50 % der Fälle beim Mann zu finden (28, 46, 130, 156, 160). Nach Schätzungen haben etwa 5 % aller Männer Hodenfunktionsstörungen, das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland, daß etwa 300 000 Männer zwischen 20 und 40 Jahren sub- oder infertil sind (8). Leider ist die Prognose für die Fruchtbarkeit der Ehe schlechter, wenn der Mann der infertile Partner ist (1,174). Es besteht also ein großes Bedürfnis nach erfolgversprechenden Behandlungsmöglichkeiten der männlichen Infertilität.

Sehr hoffnungsvoll sind 1950 die Ergebnisse von Heller und Mit. (61) beurteilt worden, die nach Gabe von hohen Testosterondosen eine Verbesserung des mikroskopischen Hodenbildes festgestellt haben: Zum ersten Mal haben Heckel und Mit. (53) diesen Effekt therapeutisch bei 5 Patienten eingesetzt. Bei allen 5 Patienten ist ein deutlicher Anstieg der Spermienzahl nach Behandlungsende beobachtet worden.

Den Rebound-Effekt als "hormonelle Curettage des Tubulusapparates" (55) zu bezeichnen, ist ein sehr bildhafter Vergleich, spiegelt aber nicht das Wirkprinzip dieser Therapieform wider. Dies besteht nämlich darin, daß die Spermatogenese infolge Unterdrückung der Gonadotropinsekretion durch hohe Androgengaben gehemmt wird und nach Absetzen der Therapie eine überschießende Spermatogenese mit Spermienzahlen über dem Vorbehandlungsniveau resultiert (28, 131).

Obwohl seit 1950 der Rebound-Effekt untersucht wird, gibt es noch kein festes Medikationsschema für die Auslösung des

Rebound-Effektes Ebenso existieren noch keine einheitlichen Kriterien, nach denen Patienten untersucht, ausgewählt, therapiert und kontrolliert sowie Veränderungen der Spermaparameter bewertet werden.

In den letzten Jahren haben Untersuchungen über die männliche Fertilitätskontrolle (21,43,73,88,103,104,105,113,120,135,141,171,178) erneutes Interesse am Rebound-Effekt geweckt; mehrere Autoren (15,89,146) beschäftigten sich in jüngster Zeit mit dieser Behandlungsform.

1.2. PROBLEME DER ANDROGENAPPLIKATION BEI DER REBOUND-THERAPIE

Die Rebound-Therapie ist für Patient und Arzt kompliziert und umständlich, da bis jetzt noch keine orale Medikation angewendet werden kann. Freies unverestertes Testosteron ist parenteral (58) oder rektal (48), nicht aber oral (37, 124) wirksam. Zwar haben Johnson und Mit. (74) 1974 eine Substitutions-therapie bei Eunuchen mit freiem Testosteron vorgeschlagen, doch ist dies bereits 1976 wieder verworfen worden (75): mit freiem Testosteron kann der erforderliche androgene Wirkungsspiegel nicht aufrecht erhalten werden, da freies Testosteron seinen eigenen enzymatischen Metabolismus induziert. Die beiden oral wirksamen Testosteronderivate Methyltestosteron und Fluoxymesteron können ebenfalls nicht angewandt werden: Fluoxymesteron ist nicht in der Lage, die LH- und FSH-Konzentrationen im Plasma und somit die Spermatogenese zu supprimieren (76); Methyltestosteron verursacht Leberschäden. So werden nach Methyltestosteron-Applikation pathologische Leberfunktionsproben, pathologische Leberszintigramme und pathologische Biopsien (187) sowie Gelbsucht durch Sekretionsstörung (Behinderung der Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Gallenkapillaren) beobachtet (38,99).

1 3 EIGENSCHAFTEN DES ORAL WIRKSAMEN TESTOSTERONUNDECANOATS

Veresterung des Testosterons zu Testosteronundecanoat (TU) erhöht den lipophilen Charakter des Steroids. Daß es über die Lymphe aufgenommen wird, ist sowohl für Ratten (17) als auch für den Menschen (67, 124) nachgewiesen. TU wird in der Darmwand in die Chylomikronen aufgenommen und gelangt über den Ductus thoracicus im Angulus venosus in das venöse System. Die periphere Zirkulation wird erreicht, ohne die Leber passieren zu müssen, die Testosteron metabolisierenden Enzyme in der Leber werden umgangen. Da Arachis-Öl die Produktion von Chylomikronen stimuliert, ist das Anwachsen der Testosteronkonzentration im Plasma bei Verabreichung von TU in öliger Form größer als in kristalliner Form. TU ist deshalb ein Medikament, das eine beachtliche androgene Potenz besitzt, oral wirksam ist und von dem keine nachteiligen Nebenwirkungen bekannt sind (124). Erfolgreiche Ergebnisse bei der Behandlung des Hypogonadismus liegen vor (39, 65), weiter existieren Untersuchungen über die Bedeutung dieses oral wirksamen Testosterons für die männliche Fertilitätskontrolle (120).

Es ist also von therapeutischem Interesse, die Möglichkeiten und die Bedeutung der hochdosierten Testosteronundecanoat - Gabe für die Behandlung der männlichen Infertilität zu untersuchen.

2.1 BEFUNDE DER ALLGEMEINEN UNTERSUCHUNG DER PATIENTEN VOR DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE

An der Untersuchung über das Rebound-Phänomen nach hochdosierter oraler Medikation mit Testosteronundecanoat (TU) nehmen 5 Patienten (I-V) mit Fertilitätsproblemen teil. Kinderwunsch besteht seit durchschnittlich 3,2 Jahren (2 Jahre, 1 Jahr, 4 Jahre, 6 Jahre, 3 Jahre).

Da ein großer Teil der Infertilitätsursachen bereits in der Anamnese offenbar wird (62, 85), wird vor allem großer Wert auf die Erörterung von Geschlechtskrankheiten, postpuberalen Mumps-Orchitiden, Operationen an den Genitalorganen, Leistenbruchoperationen und Prostata-Erkrankungen gelegt (108, 183). In der Anamnese finden sich bei Patient I eine Hepatitis und ein Ulcus ventriculi et duodeni, bei Patient II rezidivierende Tonsillitiden, eine Urethritis gonorrhoeica und eine Mumpsinfektion im Alter von 18 Jahren, bei Patient III rezidivierende Tonsillitiden, bei Patient IV Mumps im Alter von 11 Jahren und bei Patient V eine Nierensteinoperation. Von 3 Patienten (I, IV, V) ist bekannt, daß sie Nichtraucher sind.

Am Behandlungsbeginn sind die Patienten im Durchschnitt 30,6 Jahre (26 Jahre, 29 Jahre, 33 Jahre, 34 Jahre, 31 Jahre) alt, 178 cm (189 cm, 186 cm, 172 cm, 170 cm, 173 cm) groß und 78,2 kg (93 kg, 86 kg, 66 kg, 72 kg, 74 kg) schwer. Die allgemeine körperliche Untersuchung ergibt keine Anzeichen für irgendeine bestehende Krankheit. Bei allen Patienten können auch chronische Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ebenfalls zu Samenepithelschädigungen führen können (28, 139). Ebenso zeigen die für die Klinische Chemie gemachten Blutproben normale Werte, besonders beachtet werden die Leberenzyme, die sich alle im Normbereich befinden. Bei 3 Patienten (I, IV, V) werden auch die Hämoglobinkonzentration im Vollblut, der Hämatokrit, das mittlere korpuskuläre Volumen

und die Leukozytenzahl bestimmt, welche alle im Normbereich liegen.

2.2. BEFUNDE DER ANDROLOGISCHEN UNTERSUCHUNG DER PATIENTEN VOR DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE

Der andrologische Untersuchungsgang ergibt keine Auffälligkeiten des Penis, der Testes, der Epididymes und der Prostata. Insbesondere finden sich keine Hinweise für ein Klinefelter - Syndrom, einen Pseudohermaphroditismus, eine testikuläre Feminisierung oder andere Störungen der Genitalentwicklung. Gynäkomastie, weiblicher Behaarungstyp oder femininer Habitus werden nicht beobachtet.

Das normale Hodenvolumen beträgt 15 - 25 ml (77); die Verringerung des Hodenvolumens korreliert mit empfindlichen Störungen der Spermazusammensetzung und der Spermaqualität (110). Die Patienten I - V haben folgende Hodenvolumina: 15 ml/15 ml, 13 ml/15 ml, 20 ml/20 ml, 20 ml/20 ml und 15 ml/15 ml (die erste Zahl gibt das Volumen des linken Hodens an). Das linke Hodenvolumen von Patient II weicht somit von der Norm ab.

Kein Patient weist grobe endokrine Abnormalitäten auf (Tabellen 1 - 5), vor allem keinen erhöhten FSH - Spiegel, der als Indikator für Tubulusschäden relativ zuverlässig ist (170).

Um den physiologischen Schwankungen der Spermaparameter Rechnung zu tragen (28, 47), werden vor der Therapie mindestens 2 Ejakulatuntersuchungen durchgeführt.

Werden als Normozoospermie mindestens 40 Mill. Spermien/ml, mindestens 60 % bewegliche und mindestens 70 % normal geformte Spermien angesehen (92), so können folgende Sperma-

parameter der Patienten I - V als abnormal eingestuft werden:

bei Patient	I	die Spermienzahl und die Morphologie,
bei Patient	II	die Morphologie,
bei Patient	III	die Motilität und die Morphologie, zusätzlich zeigen mehr als 51 % seiner Spermien eine gemischte Agglutination,
bei Patient	IV	die Spermienzahl, die Motilität und die Morphologie und
bei Patient	V	die Motilität und die Morphologie.

Alle Patienten sind verheiratet. 2 Patienten (I, III) haben etwa zweimal pro Woche Geschlechtsverkehr, 2 Patienten (IV, V) einmal pro Woche und 1 Patient (II) gibt an, während der fruchtbaren Tage fast täglich Geschlechtsverkehr zu haben.

2.3 BEFUNDE DER GYNÄKOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG DER EHEFRAUEN

Am Behandlungsbeginn der Patienten sind die Ehefrauen durchschnittlich 29 Jahre (27 Jahre, 32 Jahre, 29 Jahre, 29 Jahre, 28 Jahre) alt. Über die Ehefrauen liegen dank Prof. Dr. H. P. G. Schneider gynäkologische Berichte vor. Danach hat die gynäkologische Untersuchung bei der Ehefrau von Patient II keinen pathologischen Befund ergeben. Die Ehefrau von Patient IV hat 1973 einen Abort im zweiten Monat gehabt. Nach Ruptur der linken Tube bei der Ehefrau von Patient I im Februar 1978 ist im Juni 1978 eine völlig freie Tubenpassage beiderseits nach Revision beider Adnexe und beider Tuben festgestellt worden; es besteht eine geringgradige Corpus-luteum-Insuffizienz bei biphasischem Zyklus. Die Ehefrau von Patient III zeigt eine Corpus-luteum-Insuffizienz, Anovulation und Clomiphen-Ver-sagen und wird mit Pravidel (R) (Bromocriptin) behandelt. Hyperprolaktinämie und Corpus-luteum-Insuffizienz zeigt die ebenfalls mit Pravidel (R) therapierte Ehefrau von Patient V. Die Fertilität scheint also bei den Ehefrauen der Patienten II und IV gewährleistet, bei den Ehefrauen der Patienten I, III und V jedoch nicht sicher zu sein (86).

3.1. UNTERSUCHUNGSSCHEMA

Die Untersuchung dauert insgesamt 66 Wochen. Sie gliedert sich in die Kontrollphase, die Therapiephase und die Erholungsphase. In der Kontrollphase werden mindestens 2 Ejakulatuntersuchungen durchgeführt. Während der Therapiephase bekommen die Patienten täglich 3 x 80 mg Testosteronundecanoat (TU) für 9 - 12 Wochen. Die Therapie dauert im Durchschnitt 10,6 Wochen (9 Wochen, 12 Wochen, 9 Wochen, 11 Wochen, 12 Wochen). In dieser Zeit werden durchschnittlich 17808 mg (15120 mg, 20160 mg, 15120 mg, 18480 mg, 20160 mg) verabreicht. In der Therapiephase werden etwa alle 2 Wochen Samen- und Hormonkontrollen durchgeführt. An die Therapiephase schließt sich die Erholungsphase an, in der ebenfalls Samen- und Hormonproben gemacht werden. Die Patienten werden in der Erholungsphase bis zu 43 Wochen beobachtet.

3.2 SPERMAUNTERSUCHUNGEN: SPERMIENDICHTE, SPERMIENMOTILITÄT, SPERMIENMORPHOLOGIE

Das Ejakulat wird durch Masturbation gewonnen. Vor der Ejakulatabgabe sollen die Patienten eine Karenzzeit von 48 Stunden bis 7 Tagen einhalten. Bei den Ejakulatuntersuchungen wird die Spermiedichte, die Motilität und die Morphologie der Spermien sowie der Fruktosegehalt, der Agglutinationsanteil und der pH-Wert des Spermas nach den von Ludvik (92) beschriebenen Methoden bestimmt.

Die Spermiedichte wird durch Auszählen in der Zählkammer ermittelt. Voraussetzung dafür ist, daß das Sperma verdünnt und die Spermien abgetötet werden. Nachdem der erste Teil der Spermien-Verdünnungsflüssigkeit-Suspension verworfen worden ist, wird die Zählkammer mit dem Rest beschickt. Um die Spermiedichte zu erhalten, benötigt man folgende Werte:

Spermienzahl in den ausgezählten Quadraten, das Volumen dieser Quadrate und das Verdünnungsverhältnis.

Zur Bestimmung der Spermienmotilität wird 30 Minuten nach der Ejakulation eine Zählkammer mit nicht abgetötetem Sperma beschickt. Es werden die beweglichen Spermien ausgezählt. Die Relation zwischen der Zahl der beweglichen Spermien und der Gesamtspermienzahl wird in Prozent ausgedrückt.

Die Anzahl der normal geformten Spermien wird als Prozentsatz der Gesamtspermienzahl angegeben.

3.3 HORMONUNTERSUCHUNGEN

Am Morgen nach der letzten TU - Einnahme erfolgt die andrologische Untersuchung. Die Ejakulatgewinnung und die Blutentnahme für den Hormonstatus erfolgen am gleichen Tage, und zwar morgens zwischen 8⁰⁰ und 12⁰⁰ Uhr. Es werden die Serumkonzentrationen des Testosterons, des Dihydrotestosterons (DHT), des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH), des Prolaktins (PRL), des Östradiols (E_2) und des Cortisols (C) sowie die Prozentbindung des Testosterons (%-Bdg-T) bestimmt. Die Parameter der klinischen Chemie (alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Gesamt-Bilirubin, Gesamt-Eiweiß, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) und der Hämatologie (Hämoglobinkonzentration im Vollblut, Erythrozytenzahl, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, Leukozytenzahl) werden nicht immer vollständig erhoben.

Die Serumkonzentration des Testosterons wird nach der Methode von Nieschlag und Loriaux (123) bestimmt. Die Methode beruht auf der Konkurrenz radioaktiv markierter und unmarkierter Antigene um einen spezifischen Antikörper. Steroide besitzen keine antigenen Eigenschaften und werden durch Kopplung an

größere Trägermoleküle zu Antigenen. Dies geschieht durch Versuchstierpassage; dabei werden Antiseren mit hoher Bindungsaffinität gewonnen. Während des Meßvorgangs herrscht eine Konkurrenz um die Bindungsstellen zwischen dem zu messenden Hormon und einer definierten Menge einer Isotopenform. Als Ergebnis dieser Konkurrenz verringert sich die Radioaktivität des Antigen-Antikörper-Komplexes in gleicher Weise, wie die Konzentration des unmarkierten, zu messenden Hormons ansteigt. Dann wird das freie vom Proteingebundenen Hormon getrennt. Durch Messung der Radioaktivität einer der beiden Fraktionen wird die Konzentration des zu messenden Hormons mit Hilfe einer Eichkurve bestimmt (116).

DhT (188), Östradiol (30), LH (40), FSH, PRL und Cortisol werden ebenfalls mit etablierten Radioimmunoassay-Verfahren gemessen (Reagentien für FSH, PRL und Cortisol durch Isotopen-Dienst West, Dreieich, für LH durch NIH).

Nur ein kleiner Teil des im Plasma zirkulierenden Testosterons liegt in biologisch wirksamer Form vor, der größte Teil ist an ein Transportprotein gebunden (78, 127, 185). Diese Prozentbindung des Testosterons wird nach der Methode von Forest und Mit. (36) bestimmt.

SGOT, SGPT, Gamma-GT und die alkalische Phosphatase werden mit Hilfe von Boehringer-Mannheim-Test-Reagenzien durch eine automatische Methode bestimmt. Das Gesamt-Bilirubin wird nach der Methode von Jendrassik und Grof (70) gemessen. Die Biuret-Reaktion dient zur Bestimmung des Gesamt-Eiweißes. Die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit werden mit Routine-Labormethoden bestimmt. Die anderen hämatologischen Daten werden mittels Zähler gemessen.

ERGEBNISSE

1. EINFLUSS DER TESTOSTERONUNDECANOAT-GABE AUF DIE SPERMADATEN

Sämtliche Ejakulat- und Hormondaten jedes einzelnen Patienten in der Kontroll-, der Therapie- und der Erholungsphase sind in den Tabellen 1 - 5 wiedergegeben

Von den 5 behandelten Patienten erreicht 1 (20 %) Patient Azoospermie, 2 (40 %) Patienten starke Oligozoospermie (unter 10 Mill./ml), 1 (20 %) Patient Oligozoospermie, 1 (20 %) Patient zeigt keinen Effekt. In der Erholung haben 3 (60 %) Patienten einen Spermienzahlanstieg von mehr als 50 %, 1 (20 %) Patient von 35 % und 1 (20 %) Patient zeigt eine Spermienzahlverminderung (Tabelle 6).

Die Spermienzahlen von Patient I fallen während der Therapie auf 1 Mill./ml, 2 Wochen nach Therapieende ist er azoospermatisch. 2 Patienten (IV, V) erreichen in der 6. und in der 8. Therapiewoche eine starke Oligozoospermie, doch steigen die Spermienzahlen bei fortgeführter Testosteronundecanoateinnahme zum Therapieende wieder an; die niedrigsten Spermienzahlen liegen hier also nicht am Ende sondern etwa in der Mitte der Therapiephase. Am Therapieanfang ist bei Patient II eine Spermienzahlerhöhung zu beobachten, aber auch er wird am Therapieende oligozoospermatisch. Auf die Spermienzahlen von Patient III hat die TU-Einnahme in der Therapiephase keinen Einfluß, dennoch erreicht er in der 18. Erholungswoche 199 Mill. Spermien/ml und liegt damit um 70 % höher als sein durchschnittlicher Kontrollwert. Einen Spermienzahlanstieg in der Erholung zeigen 3 weitere Patienten (I, II, V): von 23,75 auf 47,5 Mill./ml (+ 100 %) in der 40. Erholungswoche, von 60,25 auf 81,5 Mill./ml (+ 35,3 %) in der 32. Erholungswoche und von 60,75 auf 108 Mill./ml (+ 77,8 %) in der 21. Erholungswoche.

Die Spermienzahl von Patient II übersteigt den Kontrollwert in der 32. Woche der Erholung, danach legt er keine Ejakulate mehr vor, deswegen ist über die Dauer seiner Spermienzahlerhöhung keine Aussage zu machen. Zum ersten Mal überschreitet die Spermienzahl von Patient I den Kontrollwert in der 18. Woche, fällt dann wieder ab und erreicht in der 40. Woche mit einem Anstieg von 100 % ihren höchsten Wert. Patient III hat schon in der 2. Woche eine höhere Spermienzahl als in der Kontrolle, die Spermienzahlen sinken dann ab, um in der 18. Erholungswoche den Höchstwert zu erreichen. In der 7. Woche übersteigt Patient V den Kontrollwert, nach leichtem Absinken ist dann eine Spermienzahlerhöhung bis zur 43. Woche zu beobachten mit einem Gipfel (108 Mill. Spermien/ml) in der 21. Woche. Patient I weist also eine Spermienzahlerhöhung von mindestens 22 Wochen, Patient III von mindestens 30 Wochen und Patient V von mindestens 36 Wochen auf, jedoch muß gesagt werden, daß alle 3 Patienten während dieser Zeit einmal einen erniedrigten Spermienzahlwert haben. Ein Patient (IV) hat eine Spermienzahlverminderung um 33,8 %, doch kann dieser Patient in der Erholung nur für 12 Wochen beobachtet werden, somit kann eine Fortsetzung des bis zur 12. Woche erfolgten Anstiegs nicht dokumentiert werden (Abbildung 1, Tabelle 6).

Die Gesamtspermienzahl steigt gegenüber dem durchschnittlichen Kontrollwert bei Patient I um 59 Mill. (+ 118 %), bei Patient II um 216 Mill. (+ 69 %), bei Patient III um 201 Mill. (+ 68 %) und bei Patient V um 22 Mill. (+ 22 %); Patient IV zeigt einen Abfall um 68 Mill. (-39 %) (Abbildung 2).

Schon in der Therapiephase ist bei 3 Patienten (II, III, IV) ein Anstieg der Zahl der beweglichen Spermien über die durchschnittlichen Kontrollwerte zu sehen (+ 26,8 %, + 31,6 %, + 82,6 %). In der Erholung hat sich der Anteil der beweglichen Spermien bei den 5 Patienten im Durchschnitt um 15,8 % (- 37,9 %, + 17,1 %, + 17,5 %, + 56,5 %, + 25,8 %) erhöht, wenn der beste Wert der Erholung mit dem durchschnittlichen

Kontrollwert in Beziehung gesetzt wird (Abbildung 4, Tabelle 6).

Um durchschnittlich 33,4 % (- 2,3 %, + 196,3 %, + 13,4 %, - 33,3 %, - 6,9 %) steigt in der Erholung der Anteil der normal geformten Spermien (Abbildung 4, Tabelle 6).

Sonst gehen die Änderungen der Motilität und der Morphologie in etwa mit den Veränderungen der Spermienzahlen parallel

Die Therapie zeigt keinen großen Einfluß auf die Ejakulatvolumina, bei Patient II ist eine leichte Erhöhung und bei den Patienten IV und V ein leichtes Absinken zu beobachten. In der Erholung kann bei einem Patienten (III) eine leichte Erhöhung, bei 3 Patienten (I, IV, V) eine angedeutete Verminderung der Volumina gegenüber der Kontrolle festgestellt werden (Abbildung 5)

Sowohl in der Therapie- als auch in der Erholungsphase bleibt der pH - Wert konstant (Tabellen 1 - 5)

Die Seminalplasmafruktose zeigt in der Kontrolle bei allen Patienten normale Werte. Während der Therapie sinken die Fruktosewerte von Patient V in der 4., 6. und 8. Woche unter 1,2 mg/ml, steigen dann wieder in der 10. Woche auf 1,3 mg/ml und in der 12. Woche auf 2,0 mg/ml, fallen jedoch in der Erholung wieder auf Werte unter 1,2 mg/ml. Die Fruktosekonzentrationen der anderen Patienten liegen im Normbereich, also nicht unter 1,2 mg/ml.

Weniger als 20 % agglutinierte Spermien werden als normaler Ejakulatbefund angesehen. Während der gesamten Untersuchung sind bei 4 Patienten (I, II, IV, V) weniger als 20 % agglutinierte Spermien zu beobachten (Tabellen 1, 2, 4, 5). Nur Patient III zeigt in der Kontrollphase eine starke gemischte Agglutination bei Normozoospermie, mehr als 51 % agglutiniert.

te Spermien finden sich in seinen Kontrollejakulaten. In der 8. Therapiewoche sind nur noch 21 - 50 % agglutinierte Spermien zu sehen und in der Erholungsphase erreicht der Patient Normalwerte, d. h. weniger als 20 % agglutinierte Spermien. Diese Ejakulatverbesserung wird dann während der gesamten Erholungsphase, also 32 Wochen lang, beobachtet (Tabelle 3).

2 EINFLUSS DER TESTOSTERONUNDECANOAT-GABE AUF DIE HORMON-KONZENTRATIONEN IM SERUM

Patient V weist in der Therapiephase schwankende aber im Schnitt doch leicht erhöhte Testosteronkonzentrationen vor. 2 Patienten (I, II) zeigen einen starken Testosteronspiegelanstieg, dem ein Abfall zum Therapieende folgt. Einen Abfall der Testosteronkonzentration ohne vorherigen Anstieg haben 2 Patienten (III, IV). Bei allen 5 Patienten steigen die Testosteronkonzentrationen am Anfang der Erholung an (Abbildung 6). Die Darstellung der durchschnittlichen Testosteronkonzentrationen aller 5 Patienten läßt die schon beschriebenen Anstiege am Anfang der Therapie und der Erholung erkennen. Niedrigste Testosteronkonzentrationen werden in der Therapiemitte gemessen (Abbildung 9).

Während der TU - Gabe ist bei allen Patienten eine Suppression der FSH - Werte festzustellen, doch haben 3 Patienten (II, IV, V) am Therapieende einen leichten FSH - Anstieg. Am Beginn der Erholung zeigen alle Patienten erhöhte FSH - Spiegel, bei Patient III ist dieser Anstieg etwas verzögert. Danach folgt ein Abfall auf Kontrollwertniveau (Abbildung 7). Die durchschnittlichen FSH - Werte werden am Therapieanfang supprimiert, steigen aber am Therapieende wieder leicht an. Einen Monat nach Therapieende findet sich die maximale FSH - Konzentration (Abbildung 9).

Auch die LH - Spiegel lassen sich durch TU - Gabe bei allen

Patienten supprimieren, doch steigt der LH - Spiegel von Patient III zum Therapieende wieder an. Am Beginn der Erholung zeigen 3 Patienten (I, II, V) einen LH - Anstieg (Abbildung 8). In der 4. und 10. Therapiewoche sind die durchschnittlichen LH - Konzentrationen signifikant erniedrigt (Abbildung 9).

4 Patienten (II, III, IV, V) zeigen einen Abfall der DHT - Spiegel zum Therapieende. In der Erholung steigt die DHT - Konzentration bei allen Patienten an, bei 3 Patienten (I, IV, V) fällt sie dann wieder ab (Abbildung 10).

Gegenüber den Kontrollwerten weisen 3 Patienten (I, IV, V) in der Therapiephase einen Anstieg, 2 Patienten (II, III) einen Abfall des proteingebundenen Testosterons auf. In der Erholung ist ein Anstieg der Prozentbindung bei 4 Patienten (I, II, III, IV) zu sehen. Auffällig ist die niedrige Prozentbindung von Patient V am Erholungsanfang (Abbildung 11).

Mit Ausnahme von Patient V werden die Östradiolspiegel bei allen Patienten in der Therapiephase unterdrückt. In der Erholungsphase steigen die Östradiolkonzentrationen wieder an (Abbildung 12). Die durchschnittlichen Östradiolkonzentrationen werden in der Therapiephase leicht supprimiert (Abbildung 14).

Die Prolaktinspiegel weisen keine großen Schwankungen auf, jedoch ist bei 3 Patienten (I, III, V) eine leichte Suppression in der Therapiephase zu beobachten. Am Beginn der Erholung ist bei allen Patienten ein Anstieg der Prolaktinkonzentration zu sehen (Abbildung 13). Die Darstellung der durchschnittlichen Prolaktinkonzentrationen läßt ein leichtes Absinken in der 6. und 8. Therapiewoche erkennen (Abbildung 14).

Während der TU - Gabe zeigt ein Patient (IV) einen starken

Anstieg, ein Patient (V) einen leichten Abfall des Cortisolspiegels.

4.3. NEBENWIRKUNGEN DER TESTOSTERONUNDECANOAT-GABE

Libido, Potenz und Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs verändern sich nicht während der Therapie- und der Erholungsphase. Nur Patient I klagt 5 Wochen nach Therapieende über nachlassende Libido und Juckreiz im Bereich der Glans penis, aber diese Beschwerden klingen bald wieder ab. Haupthaarverlust, stärkeres Bart- und Brusthaarwachstum, Akne, Follikulitis, Veränderungen der Prostatagröße oder -konsistenz, Gynäkomastie oder andere nachteilige Nebenwirkungen können nicht festgestellt werden. Patient IV zeigt in der 8. Therapiewoche eine leichte Stimulation der Erythropoese mit einem Anstieg der Erythrozytenzahl auf 6,06 Mill./ml (normal: 4,2 - 5,4 Mill./ml), des Hämatokrits auf 52,9 % (normal: 37 - 42 %) sowie einen Hämoglobinanstieg auf 18,9 g % (normal: 12 - 16g). Ansonsten liegen die Werte der Hämatologie und der Klinischen Chemie im Normbereich.

5.1. GRUNDLAGEN FÜR DIE SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE

Beim Menschen wird die inkretorische und exkretorische Hodenfunktion durch die Gonadotropine FSH und LH gesteuert; das LH bewirkt die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen (92, 108)

Spezifische FSH-Rezeptoren an den Sertoli-Zellen des Rattenhodens sind nachgewiesen (176), und FSH wird benötigt, um die Spermatogenese der noch nicht reifen Ratte in Gang zu setzen (177); aber nach von Berswordt - Wallrabe und Neumann (7) hat FSH keinen Effekt auf die Spermatogenese der reifen Ratte. Wie Untersuchungen am Rhesus-Affen zeigen, dürfen diese bei Nagetieren gefundenen Ergebnisse aber nicht auf die Primaten übertragen werden (192); der Rhesus-Affe ist das am besten beschriebene nicht menschliche Primatenmodell für die Hodenfunktion (129)

Die Neutralisation der hormonalen Aktivität durch spezifische Antikörper ermöglicht die gezielte Erforschung einzelner Steroid- und Protein hormone (115, 128). Bei der intradermalen Immunisationstechnik nach Wickings und Mit (191) werden nur sehr kleine Antigenmengen gebraucht. Injektion von spezifischem FSH-Antiserum ohne LH-Antikörper (190) hat den Vorteil gegenüber der Hypophysektomie, daß das Versuchstier intakt bleibt und nur das zu untersuchende Hormon eliminiert wird (126). So stellen Wickings und Mit (192) nach FSH-Antiseruminjektion beim Rhesus-Affen fest: das Hodenvolumen nimmt auf die Hälfte des Volumens der Kontrollgruppe ab, die Gesamtspermienzahl sinkt unter das Kontrollniveau und histologisch ist eine Reduktion des tubulären Durchmessers um 40 % zu sehen. Das FSH hat also eine spezifische Rolle bei der Erhaltung der Spermatogenese beim reifen Rhesus Affen (192).

Der normale FSH-Spiegel bewirkt an den Sertoli-Zellen die Sekretion des androgenbindenden Proteins (145). Morse und Mit. (111) finden eine 100-fach höhere Testosteronkonzentration im Hoden als im Plasma; sie zeigen, daß diese sehr hohe intratestikuläre Testosteronkonzentration für die Erhaltung der Spermatogenese erforderlich ist. Das androgenbindende Protein scheint die gegenüber der Peripherie im Hoden besonders hohe Testosteronkonzentration aufrecht zu halten (98).

Theoretisch müßte es möglich sein, Fertilitätsstörungen durch intratestikuläre Androgenapplikation zu bessern; doch der Versuch Schürmanns (164), auf diese Weise Fertilitätsstörungen zu beheben, muß als unbefriedigend angesehen werden.

Eine wesentliche Voraussetzung für den Rebound - Effekt ist die Suppression der Spermatogenese. Daß hohe Testosterondosen die Spermatogenese hemmen, ist schon vor der Entdeckung des Rebound - Effektes bekannt gewesen (68). Die Vermutung, daß Androgengaben nur zur Hemmung der LH- und nicht der FSH - Sekretion führen (138), wird von Capell und Paulsen (12) widerlegt. Sie zeigen, daß Testosteronapplikation LH sofort bis auf nicht mehr nachweisbare Werte und FSH auf 60 - 70 % der Basiswerte supprimiert. Andere Arbeiten (103, 166, 180, 186, 193) weisen ebenfalls eine Suppression sowohl der LH - als auch der FSH - Spiegel nach. Aber nicht nur exogenes Testosteron beeinflusst die Gonadotropinsekretion, eine Suppression des FSH durch endogenes Testosteron nach hCG - Stimulation existiert ebenfalls (144). Nach Lee und Mit (91) wird nach Testosterongaben der LH - Spiegel schneller unterdrückt und erholt sich schneller als der FSH - Spiegel und ist diese LH- und FSH - Suppression dosisabhängig. Weiter ist bekannt, daß sich beide Gonadotropine nicht nur durch Androgene, sondern auch durch Progesteron (90) und Östradiol (186) unterdrücken lassen. Ebenso kann 2 - Alpha-Methyldihydrotestosteron die Testosteronproduktion hemmen (25).

Wie Nieschlag und Mit (120) zeigen, beeinflußt auch TU die Gonadotropinkonzentration im Plasma, TU - Gabe senkt den LH- und den FSH - Spiegel. Dieses Ergebnis wird durch die Bestimmung der Gonadotropinkonzentrationen bei den Patienten I - V bestätigt, alle Patienten zeigen eine Suppression des LH- und des FSH - Spiegels (Abbildung 7, 8, 9)

So bleibt festzuhalten, daß die Gonadotropinsekretion einem negativen Feedback - Mechanismus gehorcht, Androgene, aber auch Östradiol und Progesteron an der Sekretionssteuerung beteiligt sind, in diese Feedback - Regulation eingreifen und die LH- und FSH - Sekretion supprimieren können

5.2 SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE BEI DER REBOUND-THERAPIE

Dient die TU - Gabe eigentlich zur Unterdrückung der Spermatogenese, so kann bei Patient II am Therapieanfang ein der Suppressionstherapie entgegenlaufender Effekt beobachtet werden. In der 4. Therapiewoche steigt seine Spermienzahl gegenüber dem durchschnittlichen Kontrollwert um 56,6 % auf 94,5 Mill./ml an. Solche Spermienzahlanstiege am Anfang einer Suppressionstherapie werden in mehreren Arbeiten, die sich mit der Rebound - Therapie beschäftigen, beschrieben (14, 15, 23, 52, 57, 71). Besonders beeindruckend sind die Ergebnisse von Charny (14): einen Monat nach Therapiebeginn steigen die Spermienzahlen von 9 Patienten um 70 - 150 % über das Vorbehandlungsniveau, 3 Schwangerschaften folgen. Dieser anfängliche Spermienzahlanstieg scheint die Suppressionsphase und damit die Rebound - Therapie zu stören, jedoch eröffnet dieser Effekt dem behandelnden Arzt neue Therapiemöglichkeiten, der Patient kann nun eventuell zweimal verbesserten Samen produzieren, einmal am Therapieanfang und einmal auf der Höhe des Rebounds. Da der Rebound - Effekt nur einige Monate dauert, ist jede zusätzliche Zeit, in der der Patient fertil ist, ein besonderer Gewinn.

Da die Spermatogenese 72 Tage dauert (114), müßte eine ebenso lange Medikamentengabe erforderlich sein, um Ejakulatveränderungen zu bekommen; würde die Hemmung der Spermatogenese direkt am Beginn der Spermienzellreifung ansetzen, so brauchte man mindestens 72 Tage, um Azoospermie zu erhalten. Da aber mehrere Autoren (52, 57, 59, 103, 120, 141, 146, 159) über Patienten berichten, die schon in kürzerer Zeit azoospermatisch werden, erscheint die Hemmung der Spermienentwicklung auf einer höheren Stufe wahrscheinlich. Besonders auffallend sind die Ergebnisse von Heinke und Tonutti (57), die 2 Patienten schon nach 2 bzw. 4 Wochen azoospermatisch bekommen. Theoretisch müßte zurückzurechnen sein, auf welcher Stufe die Spermienentwicklung gehemmt wird, praktisch ist dies wegen der großen Differenz beim Erreichen der Azoospermie nicht möglich.

Von den 5 behandelten Patienten zeigt Patient IV in der 6. Woche und Patient V in der 8. Woche der TU - Einnahme eine starke Oligozoospermie, danach steigen die Spermienzahlen wieder an. Eine Fortsetzung der TU - Einnahme über diese 6 bzw. 8 Wochen hinaus führt zu keiner weiteren Suppression, die Therapie hat von einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr einen so stark hemmenden Einfluß auf die Spermatogenese. Eventuell hätte man die Therapiephase bei Patient IV nach 6 und bei Patient V nach 8 Wochen beenden können. Um in diesen 6 oder 8 Wochen nicht nur eine starke Oligozoospermie, sondern eine Azoospermie zu erreichen, erscheint es zweckmäßig, die Tagesdosis von 3 x 80 mg auf 4 x 80 mg oder 5 x 80 mg TU zu erhöhen. Doch können die Testosterondosen nicht beliebig gesteigert werden, da sehr hohe Testosterondosen zu Hypertension und Ödemen führen (2) sowie mit dem Lipoprotein - Metabolismus interferieren und die Erythropoese stimulieren können (88). Patient IV zeigt nach Gabe von 13440 mg TU in der 8. Therapiewoche eine leichte Stimulierung der Erythropoese. Sonst können bei keinem Patienten irgendwelche Veränderungen des

sexuellen Verhaltens oder andere nachteilige Nebenwirkungen beobachtet werden, dies stimmt mit den Ergebnissen von Nieschlag und Mit. (120, 124) überein

Verbunden mit der Suppression der Gonadotropinsekretion durch täglich 3 x 80 mg TU ist ein Abfall der Spermienkonzentration bei 4 Patienten (I, II, IV, V) in der Therapiephase (Abbildung 1). Durch TU - Gabe wird 1 Azoospermie, 2 starke Oligozoospermien sowie 1 Oligozoospermie erzielt. Nach Rowley und Heller (146) muß Azoospermie erreicht werden, um den Rebound - Effekt auslösen zu können. Charny und Gordon (15) glauben sogar, daß die Dauer der azoospermatischen Phase die Höhe des nachfolgenden Spermienzahlanstieges beeinflußt. Daß beträchtliche Spermienzahlanstiege auch ohne vorherige Azoospermie möglich sind, zeigen die Patienten II, III und V mit Anstiegen um 35,3 %, 70 % und 77,8 % (Tabelle 6)

Nur wenige Autoren (13, 14, 15, 59, 89, 146) erreichen bei allen Patienten Azoospermie, die meisten (23, 50, 51, 52, 53, 57, 61, 71, 72, 167, 175) bekommen nicht alle Patienten azoospermatisch, sondern streben azoospermatisches Niveau oder beinahe Azoospermie an. So erreicht Joel (71) in 15 Fällen weder Azoospermie noch starke Oligozoospermie, 6 Patienten aus dem Kollektiv von Spence und Medvei (175) weisen kein spermienfreies Ejakulat vor, und nur etwa die Hälfte der von Heinke und Tonutti (57) behandelten Patienten werden azoospermatisch.

Wie die Ergebnisse der Rebound - Therapie zeigen, können verschiedene Testosteronderivate die Spermatogenese unterdrücken. Testosteronpropionat (50, 52, 53), Testosteroncyclopentylpropionat (52), Testosteronisobutyrate (23), Methyltestosteron (175) sowie Testosteronesterge-

mische von Testosteronpropionat, Testosteronvalerinat, Testosteronundecylat und Testosteronheptanoat (71, 72) sind in der Lage, bei vielen, jedoch nicht bei allen Patienten einer Untersuchungsreihe Azoospermie zu erzeugen. Das Gleiche gilt für Testosteronönanthrat (57), doch gibt es auch Autoren (14, 15), die durch Testosteron-önanthratgabe bei allen Patienten Azoospermie erzielen.

Um bei allen Patienten ein spermienfreies Ejakulat zu erhalten, ist die Applikation von Gestagenen besonders geeignet (59). Ob bei der Suppression der Spermatogenese durch Gestagene neben dem Rückkopplungsmechanismus des Hypothalamus - Hypophysen - Systems auch ein direkter Effekt auf die Keimdrüse existiert, ist nicht sicher (113, 140). Die Idee, Testosteron mit einem Gestagen zu kombinieren, hat sich in der Rebound-Therapie bewährt. Rowley und Heller (146) sowie Charny und Gordon (15) therapieren mit Testosteronderivaten und Norethandrolon und erhalten bei allen Patienten ein spermienfreies Ejakulat.

Durch alleinige Gabe von 3 x 80 mg TU ist es nicht möglich alle Patienten azoospermatisch zu bekommen (Abbildung 1), dies bestätigt die Ergebnisse von Nieschlag und Mit. (120), die TU in der gleichen Dosierung bei 7 normalen, gesunden, jungen Männern für 12 Wochen verabreichen. Kombination des oral wirksamen TU mit einem oral wirksamen Gestagen wie Norethandrolon könnte dieses Problem lösen.

5.3. SUPPRESSION DER SPERMATOGENESE ZÜR MÄNNLICHEN FERTILITÄTSKONTROLLE

Ist die temporäre Unterdrückung der Spermatogenese bei der Rebound-Therapie Voraussetzung für den nachfolgenden Spermienzahlanstieg, so ist die temporäre Azospermie Primärziel bei der männlichen Fertilitätskontrolle. Es ist interessant, die Ergebnisse der Untersuchungen über den Rebound - Effekt und über die männliche Fertilitätskontrolle in Hinblick auf die Effektivität der einzelnen Substanzen bei der Unterdrückung der Spermatogenese miteinander zu vergleichen. Viele Männer, die mit der Rebound - Therapie behandelt werden, sind infertil und besitzen unter der Norm liegende Spermadaten, doch die Suppression der Spermatogenese solcher Männer ist nicht einfacher als die Suppression bei Männern mit Normozoospermie, wie aus dem Vergleich der Ergebnisse von Nieschlag und Mit (120) mit den Spermadaten der Patienten I - V (Abbildung 1) hervorgeht.

Gestagene oder Gestagen - Testosteron - Kombinationen (21, 43, 73), Testosteronönanthrat (103, 104, 105, 178) und Testosteronpropionat (141) sind hormonale Substanzen, die die Gonadotropinsekretion hemmen, erfolgreich bei der männlichen Fertilitätskontrolle angewandt worden sind und kurzfristig gesehen anderen die männliche Fertilität supprimierenden Substanzen in Bezug auf die Nebenwirkungen und die Erfolgsraten überlegen sind (19, 88, 113, 140). Bei länger dauernder Applikation muß jedoch mit einem Verlust der Empfindlichkeit des Hypothalamus - Hypophysen - Systems auf die exogene Zufuhr dieser Substanzen gerechnet werden, der hemmende Effekt geht verloren; dieser Desensibilisierungseffekt verhindert eine Anwendung über größere Zeiträume (113).

Testosteronpropionat und Testosteronönanthrat sind in der Lage, Azoospermie zu erzeugen, und haben den Vorteil,

keine nachteiligen Nebenwirkungen hervorzurufen. Azospermatische Probanden bekommt man auch durch alleinige Gabe von Gestagenen, doch haben Gestagene erhebliche Nebenwirkungen, vor allem Libido- und Potenzverlust; der kontrazeptive Effekt durch spermienfreie Ejakulate ist dann überflüssig, da es erst garnicht zum Koitus kommt. Durch zusätzliche Testosterongabe können diese Nebenwirkungen vermieden und der hemmende Effekt auf das Hypothalamus - Hypophysen - System verstärkt werden

Eine andere für die männliche Fertilitätskontrolle interessante Verbindung ist das Danazol. Zwar reicht die alleinige Anwendung von Danazol nicht zur vollständigen Suppression der Spermatogenese aus, jedoch Danazol in Verbindung mit einem Testosteronderivat vermag Azoospermie zu erzeugen (171). Die These, daß es die Steroidogenese im Hoden direkt hemmt (4), kann durch exakte Messung der FSH- und LH - Spiegel mit und ohne Stimulierung durch GnRH widerlegt werden, Danazol hemmt sowohl die Synthese als auch die Speicherung der Gonadotropine (27, 41). Genauso wie TU und Norethandrolon ist auch Danazol oral wirksam. Kombinationen von TU und Danazol oder sogar von TU, Danazol und einem oral wirksamen Gestagen verstärken sich gegenseitig in ihrer Hemmung der Gonadotropinsekretion. Neben der Hemmwirkung auf das Hypothalamus - Hypophysen - System bestände die Aufgabe des TU in einem solchen Kombinationspräparat in dem Ausgleich des inkretorischen Androgendefizits. Es ist wahrscheinlich, daß TU diese Anforderungen erfüllen kann, da es eine beachtliche androgene Potenz besitzt (124), erfolgreich in der Substitutionstherapie des Hypogonadismus eingesetzt wird (39, 65) und die Gonadotropinsekretion zu hemmen vermag (Abbildungen 7, 8, 9)

Auch Antiandrogene supprimieren die Spermatogenese so stark, daß spermienfreie Ejakulate resultieren; zwar ist die Unterdrückung der Spermatogenese reversibel, doch haben Antiandrogene wie das Cyproteronacetat durch die periphere und zentrale kompetitive Hemmwirkung erhebliche Nebenwirkungen (135). Die Anwendung in der männlichen Fertilitätskontrolle erscheint nicht vorteilhaft (113).

5.4 ERGEBNISSE DER REBOUND-THERAPIE

An die Therapiephase schließt sich die Erholungsphase an, in der 3 (60 %) Patienten (I, II, V) einen Spermienzahlanstieg um mehr als 50 % zeigen, 1 (20 %) Patient (II) einen Spermienzahlanstieg um 35 % sowie 1 (20 %) Patient (IV) eine Motilitätsverbesserung um mehr als 50 % hat.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten ist nur unter Vorbehalt möglich, weil die Autoren Patienten mit verschiedenen Fertilitätsstörungen behandeln und stark differierende Erfolgskriterien benutzen. Dies gilt besonders für die Arbeit von Getzoff (44), der eine Fragebogenaktion über die Rebound-Therapie auswertet; 64 Urologen, die allein 20 verschiedene Definitionen der Oligozoospermie anbieten, haben bei 840 Patienten diese Therapieform angewandt und 88 (10,4 %) Samenverbesserungen und 56 (6,7 %) Schwangerschaften erzielt. Diese Arbeit ist mehr ein Spiegel der Anwendungsvielfalt in der freien Praxis als eine Untersuchung über die Erfolgsaussichten der Rebound-Therapie.

Berücksichtigt man die Arbeiten der Tabelle 7, die Angaben über Samenverbesserungen oder Schwangerschaften machen, und bezieht die Arbeit von Getzoff (44) mit ein,

so kann im Schnitt in etwa 17 % der behandelten Fälle eine Schwangerschaft und in etwa 31 % eine Samenverbesserung erzielt werden. Klammert man die Fragebogenaktion von Getzoff aus, so ergeben sich insgesamt in etwa 44 % der Fälle Samenverbesserungen und in etwa 24 % Schwangerschaften.

Die Frage, welche Autoren erzielen mit welchen Medikamenten die besten Ergebnisse, ist nicht so leicht zu beantworten, da viele Autoren verschiedene Medikamente bei verschiedenen Patientengruppen anwenden, aber dann nur die Gesamtergebnisse aller behandelten Patienten und nicht die Einzelergebnisse der verschiedenen Gruppen beschreiben.

Die Autoren, die mit Östrogenen oder Gestagen therapieren und so beim Erreichen der Azoospermie besonders erfolgreich sind, erzielen auch bei besonders vielen Patienten Samenverbesserungen (Tabelle 7). Heller und Mit (59) benutzen zur Suppression der Spermatogenese Progesteron oder synthetische Gestagene. Die besten Ergebnisse liefert Enovid (R) (17 - Alpha - Äthinyl - 17 - Hydroxy - Delta - 5,10 - Östron - 3 - on) mit Samenverbesserungen in 80 % der Fälle. Doch werden massive Nebenwirkungen wie alarmierende Abnahme der Hodengröße, Gynäkomastie sowie Libido- und Potenzverlust beschrieben. Ebenfalls Gynäkomastie entwickelt sich bei einigen von Kearns (79) mit täglich 10 mg Äthinyl - Östradiol therapierten Patienten, auch hier werden bei 79,2 % der Patienten Samenverbesserungen festgestellt. Samenverbesserungen in 67,5 % der behandelten Fälle beschreiben Rowley und Heller (146), sie behandeln mit täglich 20 mg Norethandrolon (17 - Alpha - Äthyl - 19 - Nortestosteron) und geben zusätzlich 200 mg Testosteronönanthrat am 1., 21. und 42. Therapietag. Norethandrolon wird verabreicht um die Vorteile der oralen Medi-

kation auszunutzen, es unterdrückt die Gonadotropinausschüttung und produziert eine Depression der Leydig - Zell - Aktivität und des Germinal - Epithels; Testosteronönanthat sichert den Fortbestand der sexuellen Potenz und verhindert das Auftreten von virilen klimakterischen Beschwerden während der Therapie. Auch Charny und Gordon (15) sehen mehr Samenverbesserungen und eine bedeutend längere Dauer der Verbesserungen bei der kombinierten Norethandrolon - Testosteroncypionat - Medikation als bei der alleinigen Anwendung von Testosteron.

Die ersten Autoren, die sich mit dem Rebound - Effekt beschäftigen, therapieren mit Testosteronpropionat und weisen bei den Samenverbesserungen Erfolgsquoten von 100 % auf (50, 53). Spätere Rebound - Therapien mit dem gleichen Testosteronderivat können diese Erfolge nicht wiederholen und zeigen nicht so gute Ergebnisse wie die Anwendung von Östrogenen, Gestagenen oder Gestagen - Testosteron - Kombinationen (52, 57, 175).

Da die Rebound - Therapie bei jedem Patienten wiederholbar ist, hat man bei jedem neuen Versuch wieder die Chance eine Konzeption zu erzielen oder aber nach erfolgreicher Rebound - Therapie können weitere Schwangerschaften erzeugt werden, um so eine Familie zu vervollständigen. Rowley und Heller (146) behandeln 163 Patienten, von denen 32 (19,6 %) mehr als einmal Vater werden. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Charny (14) interessant, der bei mehrmaliger Wiederholung der Rebound - Therapie bei denselben Patienten immer kräftiger werdende Spermienzahlanstiege feststellt, jeder Rebound - Effekt ist stärker als sein Vorgänger. Hiernach wäre es möglich, bei Patienten, die bei einmaliger Anwendung der Rebound - Therapie einen unzureichenden Spermienzahlanstieg zeigen, durch mehrmalige Anwendung dieser Therapieform schrittweise eine Samenverbesserung bis zum fertilen Niveau zu bekommen.

Wertet man als Erfolgskriterium die Anzahl der Schwangerschaften der Ehefrauen, die einer Rebound-Therapie des Mannes folgen, so scheint keine Substanz deutlich bessere Ergebnisse als die übrigen zu erzielen. Die Autoren, die in mehr als 30 % der Fälle Schwangerschaften herbeiführen, verwenden sowohl Testosteronpropionat (167, 175) als auch Testosteronönanthrat (57) sowie Äthiny¹ - Östradiol (79) oder Norethandrolon plus Testosteronönanthrat (146).

Für Testosteronpropionat reicht die Breite der Gesamtdosis von 400 - 4000 mg (50, 53, 56, 57, 60, 61, 167), gute Erfolge sind sowohl mit einer niedrigen (57, 167) als auch mit einer hohen Gesamtdosis (50) zu erzielen. Testosteronönanthrat wird in einer Gesamtdosis von 300 - 5500 mg angewandt (15, 57, 103), Spermienzahlanstiege bei über 40 % der Patienten sind mit niedriger (57) und mit hoher Dosierung (103) zu bekommen. Die Gesamtmenge des verabreichten Testosteronönanthrats ist bei Lamensdorf u. Mit. (89) bis zu 2000 mg, bei Charny und Gordon (15) 4000 mg, beide Arbeiten berichten über Schwangerschaften in etwa 26 % der Fälle. Norethandrolon wird zum einen in einer Gesamtdosis von 1680 - 5250 mg mit Samenverbesserungen in 42,8 % der Fälle (59), zum anderen in einer Gesamtdosis von 1400 mg mit Samenverbesserungen in 67,5 % der Fälle gegeben (146), die besseren Ergebnisse des zweiten Dosierungsvorschlages erklären sich durch die zusätzliche Gabe von Testosteronönanthrat.

Sowohl mit einer TU - Gesamtdosis von 15120 mg als auch von 20160 mg sind gute Ergebnisse erreichbar (Tabelle 6). Patient IV bekommt insgesamt 18480 mg TU, er hat eine leichte Spermienzahlverminderung und eine starke Motilitätsverbesserung.

Nach Hopkinson und Mit. (66) ist das Ejakulatvolumen bei Oligozoospermie gegenüber der Normozoospermie signifikant erhöht. Dies kann bei den behandelten Patienten nicht festgestellt werden, wenn Ejakulatvolumina nicht über 6 ml als normal angesehen werden (92) Abgesehen von leichten Schwankungen kann kein Einfluß der TU - Therapie auf die Ejakulatvolumina registriert werden (Tabellen 1 - 5)

5.5 BEURTEILUNGSKRITERIEN FÜR SPERMAVERÄNDERUNGEN

Mann und Frau mit Kinderwunsch stellen eine biologische Einheit dar und sollten in Hinblick auf die Fortpflanzung als Ganzes betrachtet werden (45, 85, 146, 160, 172) Deshalb sollte vor irgendeiner Therapie sowohl der Mann als auch die Frau gründlich untersucht werden, um sich über ihre Fertilität zu informieren (9) Leider berichten nur wenige Autoren, die die Rebound - Therapie anwenden, über eine gleichzeitige Durchuntersuchung ihrer männlichen Patienten und deren Frauen (57, 71, 79, 89, 146).

Nach Hauck (49) haben die meisten Patienten, die den Arzt aufsuchen, seit 2 - 3 Jahren einen Kinderwunsch Bei den Patienten I - V besteht seit durchschnittlich 3,2 Jahren (2 Jahre, 1 Jahr, 4 Jahre, 6 Jahre, 3 Jahre) Kinderwunsch Wie Southam (174) mitteilt, können die Ehepaare am Beginn des Versuches ein Kind zu zeugen, mit einer Erfolgsquote von 90 % rechnen, 10 % der Paare können keine Kinder bekommen

Doch darf man nicht erwarten, daß eine Schwangerschaft sofort, nachdem ein Kind gewünscht wird, auftritt, denn nur 59 % der Frauen werden in den ersten 6 Monaten schwanger, 14 % folgen bis zum 12 Monat, weitere 9 % gebrauchen 24 Monate und 8 % benötigen mehr als

24 Monate, um zu konzipieren (174). Die Dauer des Kinderwunsches und damit die Zeitspanne in der ein Paar keine kontrazeptiven Maßnahmen anwendet und versucht, eine Schwangerschaft zu erzeugen, hat entscheidenden Einfluß auf die Fertilitätsprognose des Ehepaares; je länger die infertile Phase dauert, desto geringer wird die Konzeptionschance (1). Mit der Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit nimmt die Zahl der Geburten ab (87). Es ist bedauerlich, daß die meisten Autoren, die über die Rebound-Therapie berichten, keine genauen Angaben über die Dauer des Kinderwunsches ihrer Patienten machen. So ist es möglich, daß manche Autoren einen Mann, der seit einem halben Jahr Vater werden will, mit der Rebound - Therapie behandeln, eine Schwangerschaft erzielen und diese Schwangerschaft der Rebound - Therapie zuschreiben, obwohl sie vielleicht auch ohne die Therapie eingetreten wäre. Da sich die Fertilität der Frau mit zunehmenden Alter verringert (31, 81, 85, 157, 174), ist es ebenfalls möglich, daß ein Patient trotz einer starken Samenverbesserung bei seiner älteren Partnerin keine Schwangerschaft erzeugt, obwohl er vielleicht mit einer jüngeren Frau eine Schwangerschaft erzielen könnte. So ist die Konzeption der Frau nicht als eindeutiger Behandlungserfolg zu werten (5). Beurteilt man den Wert der Rebound-Therapie nur nach den Schwangerschaftserfolgen und nicht auch nach den Samenverbesserungen, so kommt man zu einer falschen Einschätzung dieser Therapieform, die Ergebnisse werden von einer nicht bekannten Größe, der weiblichen Fertilität, mitbeeinflußt.

Für die Rebound - Therapie gilt wie für alle anderen Behandlungen der Infertilität, daß bei einigen Patienten nicht nur eine direkte Wirkung, sondern auch eine psychogene Wirkung am Therapieerfolg beteiligt ist. Daß psychogene Elemente bei der Infertilität mancher Ehepaare eine Rolle spielen, erscheint klar, wenn man sieht, daß ohne jegliche Therapie der bloße Entschluß zur Adoption oder

die Adoption selbst zu einer Schwangerschaft führen kann (151).

Sehr wichtig zur Beurteilung der Rebound - Therapie ist die Frage, welche Sperma-veränderungen als Rebound (= Rückprall) definiert werden. Häufig wird eine bloße Spermienzahlerhöhung über das Vorbehandlungsniveau als Erfolg angesehen (23, 79, 80, 89, 159, 175, 182).

Um jedoch die physiologischen Schwankungen der Spermienzahlen zu berücksichtigen (28, 47, 156), bezeichnen McDonald und Heckel (107) einen Anstieg der Gesamtspermienzahl um mindestens 50 Mill als Rebound; danach haben die Patienten I, II und III einen Rebound. Rowley und Heller (146) werten einen Anstieg der Spermienkonzentration um mindestens 25 % als Rebound, 4 Patienten (I, II, III und V) erfüllen dieses Kriterium. Selbst bei Anwendung des strengereren Erfolgskriteriums von Charny (13), der nur Spermienkonzentrationsanstiege von mindestens 50 % als Rebound bezeichnet, wären immer noch 3 Patienten (I, III und V) erfolgreich.

Doch beachten diese Arbeiten nur die Spermienzahlen und lassen die Motilitätsveränderungen außer acht, obwohl bekannt ist, daß die Fertilitätschance mit wachsendem Anteil der beweglichen Spermien steigt (32, 97, 136, 153). Vor allem im Bereich der niedrigen Spermienzahlen liegt der Unterschied zwischen der fertilen und der infertilen Gruppe in der besseren Spermienmotilität der fertilen Gruppe (96), eine gute Motilität kann ein kompensierender Fertilitätsfaktor sein (95). Deshalb sollte trotz der nachgewiesenen Relation zwischen dem Prozentsatz der beweglichen Spermien und der Spermienzahl (142) nicht nur den Spermienzahlveränderungen, sondern auch den Motilitätsverbesserungen große Beachtung geschenkt werden. Um eine Samenverbesserung als Rebound zu be-

zeichnen, halten nur 3 Autoren (14, 15, 71) neben einem Spermienzahlanstieg auch eine Motilitätsverbesserung für erforderlich.

Daß nach Gabe von großen Testosteronmengen Motilitätsverbesserungen möglich sind, zeigen die Patienten II, III, IV und V (Tabelle 6); dies stimmt mit den Ergebnissen von Brown (10) und Swyer (181) überein. Setzt man als Erfolgskriterium für einen Rebound einen Anstieg der Spermienkonzentration um mindestens 25 % oder eine Motilitätsverbesserung um mindestens 50 % fest, so erfüllen 4 Patienten (I, II, III und V) die Forderung des Konzentrationsanstieges und 1 Patient (IV) die Forderung der Motilitätsverbesserung, danach reagieren alle 5 Patienten erfolgreich auf die Therapie

Nach MacLeod (95, 96) haben Veränderungen des Anteils der normalen Spermien keinen direkten Bezug zur potentiellen Fertilität, lediglich bei fertilen Patienten mit niedrigen Spermienzahlen scheint eine gute Morphologie der Spermien kompensierend zu wirken. Somit hat der sehr starke Anstieg des Anteils der normalen Spermien bei Patient II (+ 196,3 %) und der Abfall bei Patient V (- 33,3 %) am Anfang der Erholung bei noch niedrigen Spermienzahlen Einfluß auf die Fertilität

6. DAUER DER REBOUND - THERAPIE

Patient IV wird 11 Wochen, die Patienten I und III werden 9 Wochen und die Patienten II und V 12 Wochen therapiert. Die 12 - Wochen - Therapie erbringt Spermienzahlanstiege von 35,3 % und 77,8 %, die 11 - Wochen - Therapie keine Spermienzahlanstiege, aber eine Motilitätsverbesserung von 56,5 %. Daß eine 9 - Wochen - Thera-

pie zu kurz ist, wird durch besonders gute Spermienzahlanstiege (+ 100 %, + 70 %) widerlegt. So behandeln auch andere Autoren (57, 59, 76, 141, 146, 167, 175) nicht länger als 12 Wochen und erzielen bei den Samenverbesserungen und den Schwangerschaftserfolgen hervorragende Ergebnisse. Kearns (79) therapiert sogar nur 4 Wochen und 79,2 % seiner Patienten zeigen einen Spermienzahlanstieg. Gute Ergebnisse sind auch nach länger dauernder Therapie möglich (13, 14, 15, 55, 89, 135), doch sind diese Ergebnisse nicht besser als nach 9 - 12 wöchiger Therapie. Dies steht im Gegensatz zu Charny und Gordon (15), die einen stärkeren Rebound registrieren, wenn die Behandlung nicht nach Erreichen der Azospermie abgebrochen, sondern bis zum Abschluß (20 Wochen) durchgeführt wird.

5.7. BEGINN UND DAUER DER SAMENVERBESSERUNGEN

Da die Frau des behandelten Patienten für die Dauer der Samenverbesserung ein optimales Fertilitätsniveau vorweisen sollte, ist interessant zu wissen, wann der Rebound - Effekt bei den Patienten einsetzt und wie lange er dauert. Einen Spermienzahlanstieg über den Kontrolldurchschnitt zeigen 4 Patienten (I, II, III, V) im Durchschnitt nach 15 Erholungswochen (2 Wochen, 7 Wochen, 18 Wochen, 32 Wochen) mit höchsten Spermienzahlen nach durchschnittlich 28 Erholungswochen (18 Wochen, 21 Wochen, 32 Wochen, 40 Wochen).

Die meisten Autoren (13, 14, 15, 28, 53, 59, 135, 167) beschreiben einen Anstieg über die Vorbehandlungswerte innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende; Samenverbesserungen erst 6 - 12 Monate nach Therapieende werden ebenfalls beobachtet (71, 72, 89). Heinke und

Tonutti (57) sehen die meisten Samenverbesserungen im ersten Jahr, jedoch sind auch spätere Erfolge möglich. Nach Rowley und Heller (146) erfolgen 76,4 % der Samenverbesserungen im ersten Jahr und 23,6 % im zweiten Jahr nach Behandlungsende. Die meisten Samenverbesserungen erfolgen also im ersten Jahr nach Therapieende mit einer Häufung in den ersten 6 Monaten, eine 6 - 12 - monatige Nachbeobachtung scheint deshalb angezeigt zu sein. Um ganz sicher zu gehen, daß alle Spermienzahlanstiege auch erfaßt werden, kann natürlich noch länger beobachtet werden, doch sollte man bedenken, daß jahrelange Nachbeobachtung für den Patienten kaum zumutbar ist.

Über die Dauer können keine genauen Angaben gemacht werden, da am Ende des Beobachtungszeitraumes die 4 Patienten immer noch Spermienzahlen über dem Kontrollniveau aufweisen. Beobachtet wird ein erhöhtes Niveau bei Patient I über 22 Wochen, bei Patient III über 30 Wochen und bei Patient V über 36 Wochen; Patient II überschreitet die Kontrollwerte nach 32 Wochen, also erst am Ende der Erholungsphase.

Die Angaben über die Dauer der Samenverbesserungen variieren erheblich: 2 Monate (14, 44), 1- 6 Monate (23), 2 - 11 Monate (52) und 6 - 48 Monate (146). Charny und Gordon (15) stellen Samenverbesserungen bei 83,4 % ihrer Patienten für 2 - 3 Monate, bei 9,8 % für 4 - 6 Monate und bei 6,8 % für mehr als 6 Monate fest.

5 8. HÄUFIGKEIT DER SPERMAUNTERSUCHUNGEN

Neben der Bestimmung des Bluthormonstatus durch Radioimmunoassay gibt die Ejakulatuntersuchung Auskunft über den Zustand der Spermatogenese und die Wirkung der verabreichten Medikamente. Vor der Therapie sollen mindestens 2 Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (13, 55, 71, 89, 103, 119, 146, 175).

Unterschiedliche Meinungen existieren über die Abstände der Untersuchungen in der Erholungsphase, aber vor allem in der Therapiephase. So wird vorgeschlagen, in der Therapiephase Ejakulatuntersuchungen alle 6 - 8 Wochen (50, 51, 52, 53) oder alle 4 - 6 Wochen (15, 57, 64) zu machen. Da sich die Ejakulatparameter relativ schnell verändern, sind diese Abstände für eine optimale Therapieüberwachung zu groß; die starken Oligozoospermien der Patienten IV und V in der Mitte der Therapiephase wären unentdeckt geblieben. Während der Therapiephase sollten deshalb alle 2 Wochen Ejakulatuntersuchungen gemacht werden (76, 103, 120, 141, 146, 171); dieses Verfahren spiegelt bei den Patienten I - V sehr gut den Einfluß der TU - Einnahme auf die Spermatogenese wider. Noch häufigere Ejakulatuntersuchungen in der Therapiephase schränken das Sexualleben der Patienten erheblich ein, da sie ja eine Karenzzeit von 48 Stunden bis 7 Tagen einhalten sollen.

In der Erholungsphase brauchen nicht so häufige Ejakulatuntersuchungen gemacht werden, doch muß berücksichtigt werden, daß die meisten Samenverbesserungen im ersten halben Jahr nach Therapieende auftreten und mindestens 2 Monate dauern.

5 9 AUSWAHL DER PATIENTEN .

Nach Dubin und Amelar (33) sind die 5 wichtigsten ätiologischen Faktoren der männlichen Infertilität Varikozele, Hodenschwäche, zu hohes oder zu niedriges Samenvolumen, endokrinologische Probleme und Obstruktionen der ableitenden Samenwege

Patienten mit einer Varikozele, Obstruktion der ableitenden Samenwege oder anderen einer chirurgischen Therapie zugänglichen Störungen sind von der Rebound - Therapie ausgeschlossen. Vor allem die chirurgische Therapie der Varikozele bietet besonders gute Erfolge (134, 169, 179). Davis und Mit (24) finden nach diesem Eingriff bei 50 % ihrer Patienten Samenverbesserungen und eine Schwangerschaftserfolgsrate von 10 %, Fernando und Mit. (35) berichten über Samenverbesserungen in 76,5 % und Schwangerschaften in 41,2 % der Fälle.

Patienten mit Klinefelter Syndrom, Sertoli - cell - only - Syndrom, merklicher Hodenatrophie sowie funktionelle Kastraten sind ebenfalls nicht fähig, einen Rebound zu erzeugen (146); aber auch Patienten mit Pseudohermaphroditismus, testikulärer Feminisierung und anderen Störungen der Genitalentwicklung sollten nicht mit der Rebound - Therapie behandelt werden

Da die Rebound - Therapie einen sekundären Hypogonadismus temporärer Art erzeugt, wobei die Inaktivierung der Leydig - Zellen durch die exogene Androgenzufuhr überdeckt wird, sind Patienten mit sekundärem Hypogonadismus für diese Therapieform nicht geeignet; eine kausale Therapie mit Gonadotropinen ist hier angebracht (95, 101, 152). Erfolge lassen sich mit hMG- oder hCG - Medikation erzielen (11, 29, 54, 94, 168, 179) Therapie mit hMG stimuliert die Spermatogenese bei Patienten mit Gonadotropininsuffizienz, kombinierte Behandlung mit hMG und

hCG sollte nur bei Patienten mit Ejakulatvolumina kleiner als 1,5 ml oder bei Patienten mit markantem Mangel der Leydig - Zell - Proliferation angewandt werden (93).

Es ist also sinnvoll, der Rebound - Therapie Patienten mit primärem Hypogonadismus oder normogonadotropen Fertilitätsstörungen, bei denen ein Ansprechen auf die Behandlung nicht schon von vornherein ausgeschlossen werden kann, zuzuführen. Da die um den Faktor 100 höhere Testosteronkonzentration im Hoden gegenüber dem Plasma für die Spermatogenese entscheidend ist (111), kann der von Nieschlag und Mit (125) entwickelte Leydig - Zell - Funktionstest bei der Patientenauswahl wertvolle Dienste leisten.

Heinke und Tonutti (57) können bei ihren Patienten, die weniger als 20 Mill. Spermien/ml vorweisen, keinen Rebound erzeugen und sind deshalb der Meinung, daß nur Patienten mit mehr als 20 Mill. Spermien/ml behandelt werden sollen. Gute Ergebnisse sind aber auch bei Spermienzahlen unter 20 Mill./ml zu erzielen (15, 28, 137, 175). So haben Rowley und Heller (146) in der Gruppe der Patienten mit Spermienzahlen unter 25 Mill./ml mehr Erfolge als in der Patientengruppe mit mehr als 25 Mill./ml, ja die besten Ergebnisse weisen sie bei Spermienzahlen unter 5 Mill./ml auf. Bei der Behandlung von Patienten mit weniger als 20 Mill. Spermien/ml beobachtet Charny (13, 14) die besten Ergebnisse bei Ausgangsspermienzahlen zwischen 11 und 20 Mill./ml.

Die Ausgangsspermienzahlen der Patienten I - V haben keinen Einfluß auf die Höhe des nachfolgenden Rebound - Effektes. So haben 3 Patienten (I, III, V) einen Spermienzahlanstieg um mehr als 50%, obwohl sie stark differierende Ausgangsspermienzahlen (23,75 Mill./ml, 117 Mill./ml, 60,75 Mill./ml) besitzen; 2 Patienten (II, V) mit

gleichen Ausgangsspermienzahlen (60 Mill /ml) zeigen verschieden starke Spermienzahlanstiege (+ 35 %, + 77,8 %).

Auch Lamensdorf und Mit. (89) sehen keinen Einfluß der Ausgangsspermienzahlen auf den Rebound - Effekt; jeder Patient scheint individuell verschieden auf die Rebound - Therapie zu reagieren. Nach Joel (71) ist es sinnvoll, alle Patienten vorher auszutesten; nur Patienten, die am Anfang der Behandlung nach geringen Androgengaben bereits ein deutliches Absinken zeigen, sollten bis zur Suppression der Spermatogenese weiterbehandelt werden.

Lamensdorf und Mit. (89) können auch keine Hinweise finden, daß das Alter der Patienten bei der Auslösung des Rebound - Effektes eine Rolle spielt. Sie behandeln 16 Patienten über 40 Jahre und erzielen 3 (18,8 %) Schwangerschaften. Ja sogar bei Patienten zwischen 60 und 85 Jahren ist eine Suppression der Spermatogenese durch Testosterongaben möglich (20). Zwar werden heute hauptsächlich jüngere Männer der Rebound - Therapie zugeführt, doch könnte mit steigender Lebenserwartung diese Therapieform auch für über 60-jährige Männer interessant sein, da die spermatogenetische Aktivität der Samenkanälchen nur in geringem Grad einem Alterungsprozeß unterliegt (132). Wie erfolgreich die Rebound - Therapie in dieser Altersgruppe ist, obwohl eine verminderte Ansprechbarkeit auf hCG, ein Anstieg des LH - Spiegels im Plasma und der Prozentbindung für Testosteron sowie ein Abfall des Plasma - Testosterons bekannt sind (122, 184), kann in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Die Hodenbiopsie hat ihre Bedeutung für die Rebound - Therapie verloren. Ist für Heller und Mit. (61) die

Verbesserung des mikroskopischen Hodenbildes noch das einzige Erfolgskriterium, so ist die Hodenbiopsie später nur noch diagnostisches Hilfsmittel und die Verbesserung der Spermaparameter Primärziel (13, 14, 28, 50, 52, 53, 57, 71, 80). Es wird versucht, mit der Hodenbiopsie bestimmte Patienten auszusondern, von denen vermutet wird, daß sie auf die Therapie ansprechen: Patienten mit unterbundener Spermatogenese oder inkompletter Hemmung der Germinalzellen (13, 107) sowie Patienten, die trotz inkomplett gereiften Samenepithels ein gleichförmiges histologisches Bild mit guter Färbung ohne Sklerose, Hyalinisation oder Fibrose zeigen (15). Aber auch diese Vorwegauswahl ergibt keine besseren Ergebnisse (Tabelle 7).

So ist es verständlich, daß immer mehr Autoren (10, 23, 79, 89, 107, 137, 167, 175, 182) bei der Rebound - Therapie auf eine Hodenbiopsie verzichten. Hierdurch ist es möglich, die ohnehin schon beträchtliche Belastung der Patienten durch die langdauernde Rebound - Therapie auf ein Mindestmaß zu senken. Entscheidenden Einfluß auf den Verzicht der Hodenbiopsie hat jedoch das Faktum, daß durch die Biopsie die Spermienzahlen negativ beeinflußt werden: Rowley und Mit. (147) beobachteten innerhalb von 10 Wochen nach der Biopsie bei 39 von 100 jungen, gesunden Probanden eine durchschnittliche Abnahme der Spermienzahlen um 42 %. Somit ist die Hodenbiopsie ein obsoletes diagnostisches Hilfsmittel, ihr Ergebnis hat keinen Einfluß auf die Therapieform beim andrologischen Patienten (137).

Eine aussagekräftige diagnostische Methode ohne negative Auswirkungen für den Patienten ist die Bestimmung der FSH - Plasmakonzentration; ein erhöhter FSH - Spiegel im Plasma ist ein relativ zuverlässiger Indikator für das Vorliegen einer organischen Hodenschädigung (170). Die

Patienten I - V haben im Normbereich liegende FSH - Konzentrationen.

5.10. RISIKEN DER REBOUND - THERAPIE

Hat man zuerst geglaubt, daß die Rebound - Therapie risikolos sei, so ist seit Heckel und McDonald (52) bekannt, daß diese Therapieform auch zu Samenverschlechterungen führen kann. Sie selbst beschreiben Samenverschlechterungen bei 5 (13,9 %) ihrer 36 behandelten Patienten. Nur etwa die Hälfte der in Tabelle 7 aufgeführten Autoren, berichtet über Samenverschlechterungen. Setzt man alle Samenverschlechterungen dieser Autoren in Relation mit den von ihnen behandelten Fällen, so ergeben sich Samenverschlechterungen bei etwa 10 % der Patienten. Da alle anderen Autoren über keine negativen Ergebnisse berichten, ist das Behandlungsrisiko als beträchtlich kleiner anzusehen.

Die Ergebnisse von Schirren (159) mögen verdeutlichen, daß es auch am Untersuchungsschema liegen kann, wenn wenig Erfolge und besonders viele Mißerfolge gefunden werden. Schirren sieht 1 Jahr nach Therapieende bei 66,8 % der Patienten Samenverschlechterungen. Er macht nur direkt und 1 Jahr nach Therapieende Ejakulatuntersuchungen, eventuelle temporäre Spermienzahlerhöhungen innerhalb dieses Jahres bleiben bei diesem Nachkontrollschema natürlich unentdeckt.

Zwei Arbeiten (13, 14) berichten über mehr Samenverschlechterungen bei Patienten mit Spermienzahlen zwischen 0 und 5 Mill./ml als bei Patienten mit höheren Spermienzahlen, jedoch wird auch das Gegenteil beobachtet (146).

Von den Patienten I - V zeigt Patient IV 12 Wochen nach Therapieende 12 Mill. Spermien/ml weniger als in der

Kontrolle (Tabelle 4). Daß sich der anfängliche Spermienzahlanstieg in der Erholung weiter fortsetzt, ist wahrscheinlich, jedoch nicht dokumentiert. Betrachtet man nur die Spermienzahlverminderung, so muß dieser Fall als Samenverschlechterung eingestuft werden; außer acht bliebe jedoch die starke Motilitätsverbesserung (+ 56,5 %)

Ketchel (81) berichtet über mehr als 1000 Schwangerschaften, die direkt oder erst später nach Behandlung von 7000 Männern mit Androgenen oder anderen die Spermatogenese beeinflussenden Substanzen zustande gekommen sind. Es läßt sich kein Hinweis dafür finden, daß hierdurch die Rate der Schwangerschaftskomplikationen sowie der abnormalen Kinder ansteigt. Von den 1000 Schwangerschaften sind 226 nach einer Rebound - Therapie entstanden, die Mißbildungs- und die Fehlgeburtsrate liegt nach der Rebound - Therapie deutlich niedriger als in der normalen Population, es sind einige wenige Aborte und die Geburt nur eines abnormalen Kindes beobachtet worden. Klees und Heinke (84) verfolgen die frühe Entwicklungsphase von Kindern, deren Zeugung erst durch die Rebound-Therapie möglich gewesen ist; alle Kinder sind gesund geboren worden und haben sich normal entwickelt. Jedoch müssen die Ehefrauen von Patienten, die durch die Rebound-Therapie Spermienzahlen von mehr als 250 Mill /ml bekommen, mit mehr Aborten rechnen (142).

5.11 EINFLUß DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DIE HORMON-KONZENTRATIONEN IM BLUTPLASMA

Weil früher noch keine Radioimmunoassay - Verfahren zur Bestimmung der Testosteronkonzentration im Plasma vorhanden gewesen sind, hat man der Seminalplasmafructose große Aufmerksamkeit geschenkt, denn man hat geglaubt, mit Hilfe der Fructosekonzentration im Seminalplasma

den Testosteronspiegel im Blutplasma beurteilen zu können (82, 158). Aber eine direkte Proportionalität zwischen der Höhe des Testosterons im Blutplasma und der Fruktose im Seminalplasma besteht nicht, vielmehr gehorcht die menschliche Bläschendrüse dem " Alles - oder - nichts - Gesetz ", d. h. zur Bildung der Seminalplasmafruktose ist eine bestimmte Testosteronkonzentration erforderlich, wird die Testosteronkonzentration unterschritten, dann fällt die Fruktosekonzentration ab, wird sie überschritten, dann braucht keine Erhöhung der Fruktosekonzentration zu folgen (106, 154). Die Fruktosekonzentration im Seminalplasma spiegelt also nicht direkt die Androgenkonzentration wider (66); es muß daher abgelehnt werden, daß der Einfluß der Rebound - Therapie auf die Androgenkonzentration im Plasma durch Fruktosebestimmung beurteilt wird.

Doch hat die Seminalplasmafruktosebestimmung eine Bedeutung bei der Patientenauswahl für die Rebound - Therapie, denn infertile Patienten mit normalen Spermatiden, aber erniedrigter Fruktosekonzentration, die vielleicht auf einer Bläschendrüsenerkrankung beruht, sollen nicht mit der Rebound - Therapie behandelt werden. Der Anteil der infertilen Männer mit Seminalplasmafruktoseverminderung beträgt nach Mauss und Mit (100) etwa 10 % und ist somit kein unbedeutender Infertilitätsfaktor.

Die Patienten I - V haben in der Kontrolle Seminalplasmafruktosekonzentrationen nicht unter 1,2 mg/ml und liegen damit im Normbereich (100). 4 Patienten (I, II, III und IV) zeigen auch in der Therapie- und der Erholungsphase normale Fruktosewerte, nur die Fruktosewerte von Patient V sinken in der 4. - 8. Therapiewoche unter 1,2 mg/ml, steigen zum Therapie-

ende auf Werte über 1,2 mg/ml an, fallen jedoch in der Erholung wieder unter den Normbereich. Das Absinken in der Erholung kann durch einen zu niedrigen Testosteronspiegel erklärt werden (100, 154), doch zeigt Patient V in der Erholung seine höchsten Testosteronkonzentrationen im Plasma (Tabelle 5)

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin ist ohne wesentliche Bedeutung für die Diagnose der männlichen Infertilität (9), es kann keine Aussage über die Funktion der Leydig-Zellen gemacht werden, da etwa zwei Drittel der im Urin auftretenden 17-Ketosteroide aus der Nebennierenrinde stammen (26, 82, 158). So wie die Bestimmung der Seminalplasmafruktose spiegelt auch die Exkretion der 17-Ketosteroide nicht den Einfluß einer Testosterontherapie auf die Testosteronkonzentration im Plasma wider, die direkte Bestimmung der Testosteronkonzentration ist erforderlich (2)

Obwohl die Tagesschwankungen des Plasma - Testosterons mit höchsten Werten um 4⁰⁰ oder 12⁰⁰ Uhr und niedrigsten um 20⁰⁰ Uhr bekannt sind (121, 125), werden Venenpunktionen zur Bestimmung des Bluthormonstatus nur einmal an den Tagen, an denen auch die Abgabe der Ejakulate erfolgt, morgens zwischen 8⁰⁰ und 12⁰⁰ Uhr gemacht; die Patienten werden also nicht durch zusätzliche Venenpunktionen um 4⁰⁰ und 20⁰⁰ Uhr belastet

Schubert (163) stellt für Testosteron und Cortison ein antagonistisches Ausscheidungsbild fest. Eine Beziehung zwischen dem Cortisol- und Testosteronspiegel im Plasma ist nicht zu beobachten

TU - Gabe führt zu einem Anstieg des Plasma-Testosterons (109, 124), dieser Effekt ist besonders gut bei den Patienten I und II zu sehen (Abbildung 6). Nach

Nieschlag und Mit. (117, 118) wird die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Testosteron stark von der Leberfunktion beeinflusst und hängt der Testosteronmetabolismus vom Geschlecht und vom Entwicklungsstatus ab, sie nehmen eine Reifung der Enzymsysteme durch den hohen Androgenspiegel in der Pubertät an. Johnson und Mit. (75) stellen nach 3-wöchiger Einnahme von täglich 400 mg freiem Testosteron eine Abnahme der Halbwertszeit von intravenös appliziertem Antipyrin fest, die Antipyrin-Clearance ist ein Maß für die quantitative Leberfunktion. Zur gleichen Zeit beobachten sie einen schnelleren Abbau von exogenem Testosteron und einen Testosteronspiegelabfall, somit eine Enzyminduktion der Testosteronmetabolisierenden Enzyme. Dieser Testosteronspiegelabfall ist auch bei den Patienten I - IV am Therapieanfang zu sehen. Um jetzt den Testosteronspiegel auf einem erhöhten Niveau zu halten, müßte mehr TU verabreicht werden.

Bei allen 5 Patienten fallen die LH- und FSH-Spiegel am Therapieanfang ab, doch steigt bei 2 Patienten (III, IV) der LH- und bei 3 Patienten (II, IV, V) der FSH-Spiegel am Therapieende leicht an (Abbildung 7 und 8). Eine Beziehung zu den abfallenden Testosteronspiegeln ist zu sehen (Abbildung 6). Eine negative Korrelation zwischen der FSH-Konzentration und der Spermienkonzentration, wie sie von Mauss (101) sowie von Hopkinson und Mit. (66) beschrieben wird, kann bei den Patienten I - V nicht gesehen werden; dies entspricht den Ergebnissen von Franchimont und Mit. (42).

Die normale Testosteronkonzentration im Plasma hat schon eine schwach hemmende Wirkung auf das Hypothalamus-Hypophysen-System und ein Absinken dieses Normalspiegels führt zu einem LH-Anstieg (127). Daß TU-Gabe die Gonadotropinsekretion hemmt wird von Nieschlag und Mit. (120) beschrieben, der gleiche Effekt kann auch bei allen

5 Patienten festgestellt werden (Abbildungen 7 und 8). Ob hohe TU-Gaben eine Hemmwirkung auf die Hypophyse, auf den Hypothalamus oder auf beide ausüben, kann nicht sicher entschieden werden. Da TU - Medikation nicht die Ansprechbarkeit der Hypophyse auf den standardisierten LHRH-Test verändert (109), scheint die Hypothalamushemmung eine größere Rolle zu spielen.

Die verabreichte TU - Dosis ist 2 - 3 x höher als für die Substitutionstherapie des Hypogonadismus erforderlich (39). Da TU eine relativ kurze Halbwertszeit im Blutplasma besitzt (124), wird die tägliche Dosis in 3 Portionen (morgens, mittags und abends) gegeben. Trotz dieser hohen Dosierung wird nur ein Patient azoospermatisch, zwei erreichen starke Oligozoospermie. Bei der Anwendung von TU für die männliche Fertilitätskontrolle wird bei gleicher Dosierung und Behandlungsdauer ebenfalls nur einer von 7 Probanden azoospermatisch (120). Somit kann gefolgert werden, daß TU bei länger dauernder Medikation nur für einige Stunden einen genügend hohen Testosteronspiegel erzeugt, der die Gonadotropinsekretion unterdrückt; das Hypothalamus-Hypophysen-System kann sich zwischen den TU - Gaben immer wieder erholen und die Spermatogenese aufrecht erhalten. Vor allem in der langen Nachtperiode scheint TU nicht in der Lage zu sein, die Gonadotropinausschüttung entscheidend zu hemmen. Dies entspricht den Erkenntnissen von Nieschlag und Mit (120), widerspricht aber Ergebnissen, die nach Verabreichung von TU eine Verdopplung der Testosteronkonzentration nach 4 - 5 Stunden und einen Abfall auf Basalwerte erst nach 10 Stunden beschreiben (124), jedoch gelten diese Ergebnisse nur für kurz dauernde Medikation.

Zwar ist bekannt, daß TU aufgrund seines lipophilen Charakters in die Chylomikronen aufgenommen wird, über die Lymphe unter Umgehung der Leber in die periphere Zirkulation ge-

langt und so die Testosteronkonzentration im Plasma erhöht (124), aber der Blutzufuß der Leber erfolgt auch über das arterielle System und eine Erhöhung der Konzentration des Plasma-Testosterons könnte so zu einer Induktion der Testosteron metabolisierenden Enzyme führen. Danach müßte es nach Injektion von Testosteronönanthat oder Testosteronpropionat ebenfalls zu einer Enzyminduktion mit einem Absinken der Testosteronkonzentration im Plasma am Behandlungsende kommen, doch spielt bei dieser Applikationsform die Resorption von der Injektionsstelle eine größere Rolle als die Metabolisierungsrate (119)

Der größte Teil des sich im Blutplasma befindenden Testosterons ist an ein Albumin und ein spezifisches Beta - Globulin mit hoher Affinität aber begrenzter Kapazität gebunden (185). Die Bindungsaffinität wächst bei Östrogen-gabe (78) Aber auch die hochdosierte TU - Behandlung beeinflusst die Proteinbindung des Testosterons. Von den 5 Patienten zeigen 3 (I, IV, V) eine Abnahme des proteingebundenen Testosterons in der Therapiephase und 4 Patienten (I, II, III, IV) einen Anstieg in der Erholungsphase, gleiche Effekte beschreiben auch Nieschlag und Mit (120) Weiter sehen sie einen leichten Abfall der DHT - Konzentration am Therapieende und einen leichten Anstieg am Anfang der Erholung. Die DHT - Konzentrationen von 4 Patienten (II, III, IV, V) verhalten sich während der Therapie und der Erholung ebenso (Abbildungen 10 und 11).

Die Östradiolspiegel von 4 Patienten (I, II, III, IV) werden am Therapieende unterdrückt und steigen dann in der Erholungsphase wieder an. Der Großteil der Östrogene des Mannes stammt aus dem Hoden (92); eine Beziehung zu den in der Therapiephase ebenfalls supprimierten und dann wieder ansteigenden LH - Werten ist zu sehen (Abbildung 14)

Trotz einer angedeuteten Suppression der Prolaktinspiegel

bei 3 Patienten (I, III, V) in der Therapiephase ist keine Korrelation zwischen dem Prolaktinspiegel und dem LH- oder FSH - Spiegel oder der Spermienzahl nachzuweisen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von Segal und Mit (165); kein Patient zeigt eine durch Hyperprolaktinämie bedingte Infertilität

5.12 ERKLÄRUNGSANSÄTZE DES REBOUND - EFFEKTES

Eine eindeutige und allgemein akzeptierte Erklärung des Wirkmechanismus der Rebound - Therapie liegt nicht vor. So wird zum einen der Hoden und zum anderen das Hypothalamus - Hypophysen - System als der für den Rebound - Effekt verantwortliche Teil angesehen.

Hinweise für eine Beteiligung des Hypothalamus - Hypophysen - Systems liefern die Ergebnisse der Patienten I - V. Alle zeigen einen FSH - Anstieg und 4 (I, II, III, V) einen LH - Anstieg in der Erholungsphase. Hohe Androgengaben führen also zu einer Hemmung bzw. Bremsung der Gonadotropinausschüttung und zu einer Adaptation oder Desensibilisierung des Hypothalamus - Hypophysen - Systems, so daß nach Absetzen der Therapie der hemmende Effekt eines bestimmten Androgenspiegels nicht mehr so stark wie vor der Behandlung ist und eine überschießende Gonadotropinausschüttung resultiert, wodurch die Hormon- und Samenproduktion stärker als vor der Behandlung angeregt wird.

Samenverbesserungen zu Beginn einer hCG - Medikation beobachten Dörner und Mit (29), doch bedeutende Spermienzahlanstiege werden ähnlich wie bei der Rebound - Therapie erst nach Therapieschluß registriert (Overproduction effect). Dieses Ergebnis unterstützt die These, daß dem Hoden ein eigener Reaktionsmechanismus nach Gabe von hohen Androgendosen eigen ist.

Da Mauss und Mit. (103) trotz großer Variabilität der Gonadotropinproben eine gleichförmige Reaktion der Spermatogenese in der Erholungsphase feststellen, glauben sie, daß der Mechanismus, der die Erholung der Spermatogenese bewirkt und steuert, mehr dem Hoden selbst als dem Hypothalamus - Hypophysen - System zusteht.

Noch einen Schritt weiter gehen Charny und Gordon (15) Danach ist der Rebound - Effekt nur ein im Hoden lokalisierter Reparaturmechanismus, das Hodengewebe reagiert auf die durch die hohen Androgengaben gesetzte Schädigung mit einer Überproduktion, die Folge ist ein Spermienzahlanstieg.

Aber nur den Hoden für den Rebound - Effekt verantwortlich zu machen, hieße die Gonadotropinspiegelveränderungen während der Rebound - Therapie zu ignorieren. Die Erklärung des Rebound - Effektes als einen dem Hoden innewohnenden Mechanismus, der dadurch hervorgerufen wird, daß zuerst die normale gonadotrope Stimulation unterdrückt wird und dann eine besonders starke gonadotrope Stimulation einsetzt, ist denkbar

5.13. EINFLUSS DER TESTOSTERONUNDECANOAT - GABE AUF DAS AGGLUTINATIONSVERHALTEN DER SPERMIIEN

Da die Fertilität des Mannes davon abhängt, daß genügend Spermien den Zervikalschleim der Frau durchwandern, ist die Einschränkung der Penetration durch Agglutination der Spermien ein entscheidender Infertilitätsfaktor; bei Männern mit hohen Agglutinin Titern ist die Penetration erheblich eingeschränkt (63). Die Patienten mit Spermaagglutination haben einen erhöhten IgG - Spiegel (3)

Schirren und Mit (162) beobachten bei Patienten mit starker Agglutination nach hochdosierter Testosterontherapie einen Abfall der Spermienkonzentration und der Akrosinaktivität sowie eine Erhöhung der Trypsininhibitoraktivität, nach Therapieende steigt die Spermienkonzentration wieder an und die Agglutination verschwindet

Patient III hat in der Kontrolle mehr als 51 % agglutinierte Spermien. Das theoretische Konzept, durch Suppression der Spermatogenese die Spermienagglutination auszuschalten, kann nicht in die Praxis umgesetzt werden, weil Patient III während der TU - Gabe keinen starken Abfall der Spermienzahlen vorweist (Abbildung 1). Obwohl keine Suppression der Spermatogenese stattfindet, führt die Applikation von 15120 mg TU in 9 Wochen zu einem agglutinationsfreien Sperma. In der 8. Therapiewoche agglutinieren nur noch 21 - 50 % der Spermien von Patient III und während der gesamten Erholung (32 Wochen) sind weniger als 20 % agglutinierte Spermien zu sehen (Tabelle 3), d. h. Patient III erreicht Normalwerte. Es bleibt zu klären, ob TU einen direkten Effekt auf den erhöhten IgG - Spiegel hat oder ob die Änderung der Akrosin- sowie der Trypsininhibitoraktivität das Agglutinationsverhalten der Spermien verändert. Das Verschwinden der gemischten Agglutination bei den Spermien von Patient III scheint ein Hinweis dafür zu sein, daß nicht die Suppression der Spermatogenese, sondern die hochdosierte Testosterontherapie als solche die Antikörperproduktion unterbindet. Eine mögliche Hemmung der Antikörperbildung durch hohe Androgengaben ist auch für andere Bereiche der Medizin interessant.

5 14 ZUSÄTZLICHE MEDIKAMENTENGABE BEI DER REBOUND-THERAPIE

Da die Rebound - Therapie in der Erholungsphase, also nach Androgengabe, zu Spermaverbesserungen führt, ist eine zusätzliche Medikamentengabe in der Erholungsphase möglich, ohne Interaktionen dieser Medikamente mit den exogenen Androgenen befürchten zu müssen Substanzen, die bei der Behandlung der männlichen Infertilität mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt werden, sind Vitamin E (6, 130, 131), Trijodthyronin (22, 69), Coenzym Q 7 (69), Leberextrakte (45), Arginin (22, 133) oder Kallikrein (152, 153, 155) Eine Anwendung dieser Substanzen zur Verstärkung der durch die Rebound-Therapie ausgelösten Samenverbesserung ist denkbar

Kallikrein verbessert nicht nur bei systemischer Anwendung, sondern auch als Spermazusatz die Motilität, indem es den intrazellulären cAMP - Spiegel der Spermien erhöht (153) Kallikrein als Zusatz zum Ejakulat empfiehlt sich besonders für Patienten, deren Ejakulate für eine homologe Insemination durch eine Rebound - Therapie auf ein höheres Niveau gebracht werden

Vitamin A scheint in der Erholungsphase nicht indiziert zu sein; zwar hat es eine günstige Wirkung auf die Spermatogenese, doch hochdosiert führt es zur Abnahme der Spermienzahl und nachfolgend zu einem eigenen Rebound - Effekt (139). Gleichzeitige Gabe von hochdosiertem Testosteron und Vitamin A könnte eine Kopplung des Testosteron - Rebound - Effektes mit dem Vitamin - A - Rebound - Effekt und damit eine Wirkverstärkung erbringen

Clomiphen ist ein gleichzeitig schwach östrogen-wirksames und antiöstrogenes Nichtsteroid, das ver-

mehrte Sekretion der Gonadotropine bewirkt und somit den FSH - und den LH - Spiegel sowie die Testosteronkonzentration erhöht (112). Charny und Gordon (15) geben ihren Patienten für 2 - 3 Monate nach Therapieende Clomiphen, um eine Verlängerung und eine Erhöhung des Rebound - Effektes zu erreichen, doch sind ihre Ergebnisse enttäuschend

Vielleicht ist eine Tamoxifen - Medikation für einige Monate geeignet, den Rebound zu erhöhen und zu verlängern. Tamoxifen ist ein Anti - Östrogen frei von östrogenen Intrinsic - Aktivität. Eine vermehrte LHRH - Freisetzung führt durch Anstieg der Gonadotropine zu einer testikulären Stimulation und zu einer Erhöhung des endogenen Testosteronspiegels auf das Doppelte (18)

Fertilitätsverbesserungen können sowohl durch alleinige Anwendung von Tamoxifen (18) oder von Clomiphen (16, 22, 34, 150) erreicht werden

5 15 ALTERNATIVEN ZUR REBOUND - THERAPIE

Die Erfolge der Rebound - Therapie sind ermutigend (Tabellen 6, 7); da es hierbei aber in einigen Fällen zu Spermienzahlverschlechterungen kommen kann, werden auch andere hormonale Therapieformen als Alternativen zur Rebound - Therapie vorgeschlagen

Kimmig (83) behandelt mit Serumgonadotropinen (Stuten-serum) und anschließend mit niedrigen Testosterondosen. Über Spermienzahlanstiege und Motilitätsverbesserungen wird berichtet (161). Nach Schirren (157, 158, 159, 160) sowie Memmesheimer und Wulf (108)

ist diese kombinierte Serumgonadotropin - Testosteron - Behandlung eine Alternative zur hochdosierten Testosteronbehandlung, doch versagt diese Therapieform bei großen Hodenschädigungen (82). Ein weiterer Nachteil dieser Therapieform liegt darin, daß sich schnell Antikörper gegen die Serumgonadotropine entwickeln und sie inaktivieren (139). Es besteht die Gefahr eines allergischen Schocks durch artfremdes Eiweiß. Gute Therapieresultate lassen sich mit hMG - oder hCG - Medikation erzielen (11, 29, 54, 94, 168, 179), jedoch sollten nur Patienten mit relativer oder absoluter Erniedrigung der Gonadotropinsekretion behandelt werden (95, 101, 152).

Mesterolone ist ein orales Androgen ohne Hemmwirkung auf das Hypothalamus - Hypophysen - System, es supprimiert also nicht die Spermatogenese; die Therapie mit Mesterolone kann zu Spermienzahlerhöhungen führen (101). Schellen (148) erzielt mit täglich 20 - 30 mg Mesterolone bei 38,8 % der Patienten Spermienzahlanstiege und bei 20 % der Ehefrauen Schwangerschaften. Höhere Dosierungen (50 - 75 mg) führen in 31,3 % der Fälle zu Spermienzahlanstiegen und nur in 11,3 % zu Schwangerschaften (149). Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Somazzi und Mit. (173), die weder durch Mesterolone noch durch Mesterolone plus Serumgonadotropinen irgendeine Beeinflussung der Oligoasthenospermien ihrer Patienten feststellen können.

So bleibt festzuhalten, daß die Rebound - Therapie bei der Behandlung des infertilen Mannes ihren festen Platz hat. Dank ihrer guten Therapieresultate ist die Rebound - Therapie für den Andrologen sehr wertvoll. Sie scheint trotz gewisser Nachteile, nicht so unbefriedigend wie andere Therapieformen zu sein.

Da die Testosteronkonzentration im Hoden gegenüber dem Plasma etwa um den Faktor 100 erhöht ist und diese hohe intratestikuläre Testosteronkonzentration für die Aufrechterhaltung der Spermatogenese nötig ist (111), ist vom theoretischen Konzept nur eine Androgentherapie sinnvoll, bei der ein Rebound-Effekt durch temporäre hochdosierte Androgengaben angestrebt wird (152). Auslösung des Rebound - Effektes durch hochdosierte Gabe des oral wirksamen Testosteronundecanoats erbringt gute Ergebnisse und vereinfacht die Therapie

TABELLEN
UND
ABBILDUNGEN

UNTERSUCHUNGSPHASE		KONTROLLE		THERAPIE				ERHOLUNG					
WOCHE				2	4	6	8	1-4	5-8	9-12	18-21	29-32	40-43
Volumen in ml		2,5	1,7	2,0	1,5	3,0	2,5	1,5	2,0	1,5	2,0	1,5	2,3
Gesamtspermienzahl in Mill.		70,5	30,6	66	42,8	4,5	2,5	0	24,6	7,5	70	12	109,5
Spermienzahl pro ml in Mill.		23,5	24,0	33	28,5	1,5	1,0	0	12,3	5,0	35	8	47,5
Morphologie in % (normale Spermien)		32	11	18	22	3	0	0	11	3	12	4	21
Motilität in %		67	62	23	42	5	0	0	20	22	40	38	40
p H		7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
Agglutination in %		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Testosteron n mol/l		7,9	5,4	-	13,9	8,6	6,2	4,3	2,6	8,4	7,5	9,5	6,8
% - Bdg - T		87,6	89,5	-	90,5	91,2	90,8	93,7	91	-	91,8	92,9	92,5
DHT in n mol/l		5,6	-	-	5,2	2,1	5,7	1,4	1,2	2,7	1,6	1,5	1,9
LH in ng/ml		13	79	-	10	10	10	11	37	78	19	31	66
F S H in ng/ml		2,0	2,5	-	0,5	0,7	0,5	2,5	1,0	1,8	1,9	1,5	1,8
Östradiol in pmol/l		207	192	-	99	73	91	62	86	83	50	59	191
Prolaktin in µ E/ml		394	306	-	256	230	181	193	210	309	138	288	320

Tabelle 1:
Ejakulatdaten und Plasma - Hormonkonzentrationen von
Patient I in der Kontrolle, der Therapie und der Er-
holung

UNTERSUCHUNGSPHASE	KONTROLLE		THERAPIE				ERHOLUNG			
	WOCHEN		1	2	4	6	12	1-4	9-12	29-32
Volumen in ml		5,3	5,0	5,5	6,0	6,0	4,3	4,0	5,0	6,5
Gesamtspermienzahl in Mill.		283,3	345	133	567	240	127	152	165	530
Spermienzahl pro ml in Mill.		51,5	69	26,6	94,5	40	29,5	38	33	81,5
Morphologie in % (normale Spermien)		12	15	32	20	36	35	40	29	40
Motilität in %		68	55	76	78	74	74	72	70	67
pH		7,3	7,3	7,2	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
Agglutination in %		<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
Testosteron n mol/l		9,5	13,3	27,4	7,8	6,9	12,0	16,2	11,0	12,8
% - Bdg - T		-	91,1	87,6	87,8	89,5	88,9	91,6	92,1	92,9
DHT in n mol/l		-	-	10,7	4,8	7,2	5,8	2,2	1,9	7,7
LH in ng/ml		47	<10	<10	<10	<10	-	16	53	41
F S H in ng/ml		3,5	3,1	1,1	0,9	1,5	1,9	3,8	2,3	3,0
Östradiol in pmol/l		111	111	222	143	125	45	68	127	167
Prolaktin in μ E/ml		366	208	316	297	326	341	435	275	327

Tabelle 2:
Ejakulatdaten und Plasma - Hormonkonzentrationen von
Patient II in der Kontrolle, der Therapie und der Er-
holung

UNTERSUCHUNGSPHASE	KONTROLLE			THERAPIE				ERHOLUNG			
	WOCHEN			4	6	8		1-4	5-8	18-21	29-32
Volumen in ml	3,0	3,0	2,0	2,5	2,5	3,0		3,3	3,5	2,5	4,0
Gesamtspermienzahl in Mill.	255	312	324	232,5	406	256,5		417,5	199	497,5	488
Spermienzahl pro ml in Mill.	85	104	162	93	163	85,3		126,5	56	199	122
Morphologie in (normale Spermien)	77	40	55	54	52	55		51	65	62	47
Motilität in %	43	52	76	75	53	43		48	56	60	67
pH	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3	7,2		7,3	7,4	7,4	7,4
Agglutination in %	51	51	51	51	51	21-50		20	20	20	20
Testosteron n mol/l	17,4	15,7	13,7	10,4	5,1	6,7		20,1	21,0	14,1	17,1
% - Bdg - T	92,2	92,0	93,9	90,0	-	90,9		91,4	94,4	94,3	95,1
DHT in n mol/l	-	-	-	-	5,1	3,9		1,4	2,3	1,4	2,5
LH in ng/ml	33	82	110	110	75	90		94	21	49	38
F S H in ng/ml	3,0	2,4	2,4	1,1	-	0,7		2,3	2,4	5,0	2,2
Oestradiol in pmol/l	130	165	180	139	-	50		50	140	68	152
Prolaktin in μ E/ml	520	368	565	379	-	280		465	626	330	378

Tabelle 3:
Ejakulatdaten und Plasma - Hormonkonzentrationen von
Patient III in der Kontrolle, der Therapie und der Er-
holung

UNTERSUCHUNGSPHASE		KONTROLLE		THERAPIE						ERHOLUNG		
WOCHEN				2	4	6	8	10	1-4	5-8	9-12	
Volumen in ml	4,7	5,5		6,0	4,5	2,0	3,5	5,0	3,0	5,0	4,5	
Gesamtspermienzahl in Mill.	211,5	143		300	218,3	19	59,5	115	31,9	110	105,8	
Spermienzahl pro ml in Mill.	45	26		50	48,5	9,5	17	23	13,3	22	23,5	
Morphologie in % (normale Spermien)	48	36		16	13	15	12	8	28	12	23	
Motilität in %	22	24		42	21	20	25	38	33	36	27	
pH	7,3	7,3		7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	
Agglutination in %	20	20		20	20	20	20	20	20	20	20	
Testosteron n mol/l	7,4	9,2		7,7	9,4	6,6	7,6	4,8	13,6	17,0	14,0	
% - Bdg - T	-	86,1		89,7	88,7	89,5	89,9	89,5	90,8	88,5	90,4	
DHT in n mol/l	-	5,1		1,7	3,7	3,5	4,0	2,1	1,5	6,0	2,5	
LH in ng/ml	81	32		63	56	35	88	10	30	29	10	
F S H in ng/ml	2,7	1,9		1,6	1,8	1,6	2,2	2,3	5,5	1,9	2,0	
Oestradiol in pmol/l	381	125		117	88	132	154	102	213	280	255	
Prolaktin in μ E/ml	267	468		224	515	216	290	307	284	475	626	

Tabelle 4:
Ejakulatdaten und Plasma - Hormonkonzentrationen von
Patient IV in der Kontrolle, der Therapie und der Er-
holung

UNTERSUCHUNGSPHASE		KONTROLLE		THERAPIE								ERHOLUNG							
WOCHEN				2	4	6	8	10	12	1-4	5-8	9-12	13-24	25-37	40-43				
Volumen in ml		2,0	1,5	1	1,5	2,0	1,0	2,0	1	1,0	1	1,0	1,0	1,0	2,0				
Gesamtspermienzahl in Mill.	87	117	56	34,5	63	8,5	31,5	8,5	15,5	9,5	34,5	40,5	108	84,5	174				
Spermienzahl pro ml in Mill.	43,5	28	24	23	31,5	8,5	15,5	10	9,5	34,5	40,5	108	84,5	62					
Morphologie in % (normale Spermien)	57	49	56	55	56	36	26	47	39	33	47	40	45	47	39				
Motilität in %	40	57	15	31	21	9	8	14	31	11	26	61	34	48					
p H	7,3	7,5	7,4	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3	7,4	7,4	7,4	7,3	7,3	7,4	7,4				
Agglutination in %	20	40	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20				
Testosteron n mol/l	7,9	8,7	9,2	6,4	14,7	7,3	11,6	6,2		6,8	23,3	17,5	-	9,3	17,2				
% - Bdg - T	89,6	89,0	89,5	89,7	89,0	89,1	90,8	90,4	80,3	80,7	92,7	-	91,0	91,9					
DHT in n mol/l	-	-	5,0	2,5	4,7	3,3	3,1	2,0	1,7	5,8	3,4	-	2,5	1,99					
LH in ng/ml	64	20	60	42	25	42	10	-	21	73	31	-	266	30					
F S H in ng/ml	2,3	1,4	0,9	1,1	2,0	2,1	3,2	2,4	3,4	1,4	1,8	-	1,3	1,9					
Oestradiol in pmol/l	199	151	115	149	167	115	168	148	128	382	301	-	348	756					
Prolaktin in μ E/ml	478	456	357	373	399	326	297	319	244	437	425	-	597	316					

Tabelle 5:

Ejakulatdaten und Plasma - Hormonkonzentrationen von Patient V in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

P A T I E N T	I	II	III	IV	V
Alter der Patienten	26	29	33	34	31
Kinderwunsch seit Jahren	2	1	4	6	3
Beobachtungszeitraum insgesamt in Wochen	60	56	55	31	66
Beobachtungszeitraum nach Kontrollende in Wochen	49	44	41	20	55
Beobachtungszeitraum nach Therapieende in Wochen	40	32	32	9	43
Therapiedauer in Wochen	9	12	9	11	12
T U - Dosis in mg	15120	20160	15120	18480	20160
Durchschnittliche Spermienzahl pro ml in Mill. in der Kontrolle	23,75	60,25	117	35,50	60,75
Niedrigste Spermienzahl pro ml in Mill. in der Therapie	1,0	26,6	85,3	9,5	8,5
Höchste Spermienzahl pro ml in Mill. in der Erholung	47,5	81,5	199	23,5	108
Anstieg oder Abfall der Spermienzahlen in der Erholung in % gegenüber den durchschnittlichen Kontrollwerten	+100	+35,3	+70	-33,8	+77,8
Durchschnittliche Prozentzahl der beweglichen Spermien in der Kontrolle	64,5	61,5	57	23	48,5
Niedrigste Prozentzahl der beweglichen Spermien in der Therapie	0	74	43	20	8
Höchste Prozentzahl der beweglichen Spermien in der Erholung	40	72	67	36	61
Anstieg oder Abfall des Anteils der beweglichen Spermien in der Erholung in % gegenüber den durchschnittlichen Kontrollwerten	-37,9	+17,1	+17,5	+56,5	+25,8
Durchschnittliche Prozentzahl der normal geformten Spermien in der Kontrolle	21,5	13,5	57,3	42	50,5
Niedrigste Prozentzahl der normal geformten Spermien in der Therapie	0	20	52	8	26
Höchste Prozentzahl der normal geformten Spermien in der Erholung	21	40	65	28	47
Anstieg oder Abfall des Anteils der normal geformten Spermien in der Erholung in % gegenüber den durchschnittlichen Kontrollwerten	-2,3	+196,3	+13,4	-33,3	-6,9

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung folgender Patientendaten: Patientenalter, Dauer des Kinderwunsches, Beobachtungszeitraum, Therapiedauer, TU-Dosierung, durchschnittl. Kontrollwerte des Spermias sowie maximale Spermaveränderung in der Therapie u. Erholung

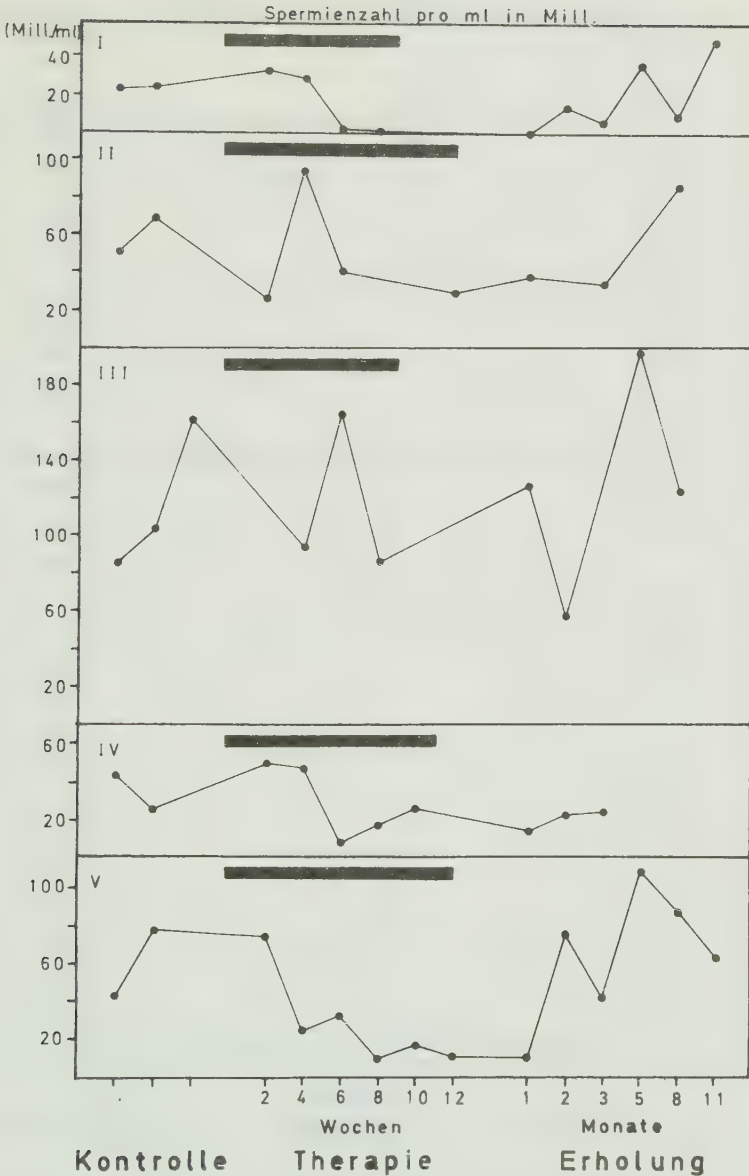


Abbildung 1:
Entwicklung der Spermienkonzentration der Patienten I - V
in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung. Die Balken
zeigen die Dauer der Behandlung mit täglich 3 x 80 mg TU

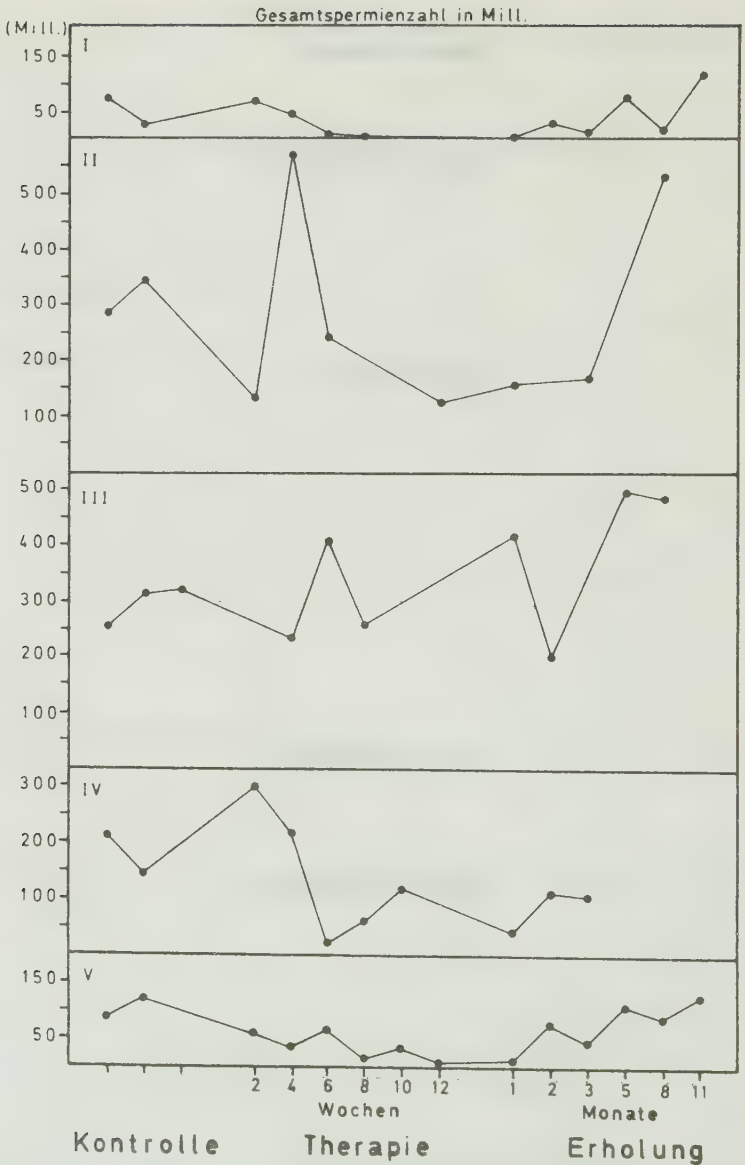


Abbildung 2:
Entwicklung der Gesamtspermienzahl der Patienten I - V
in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

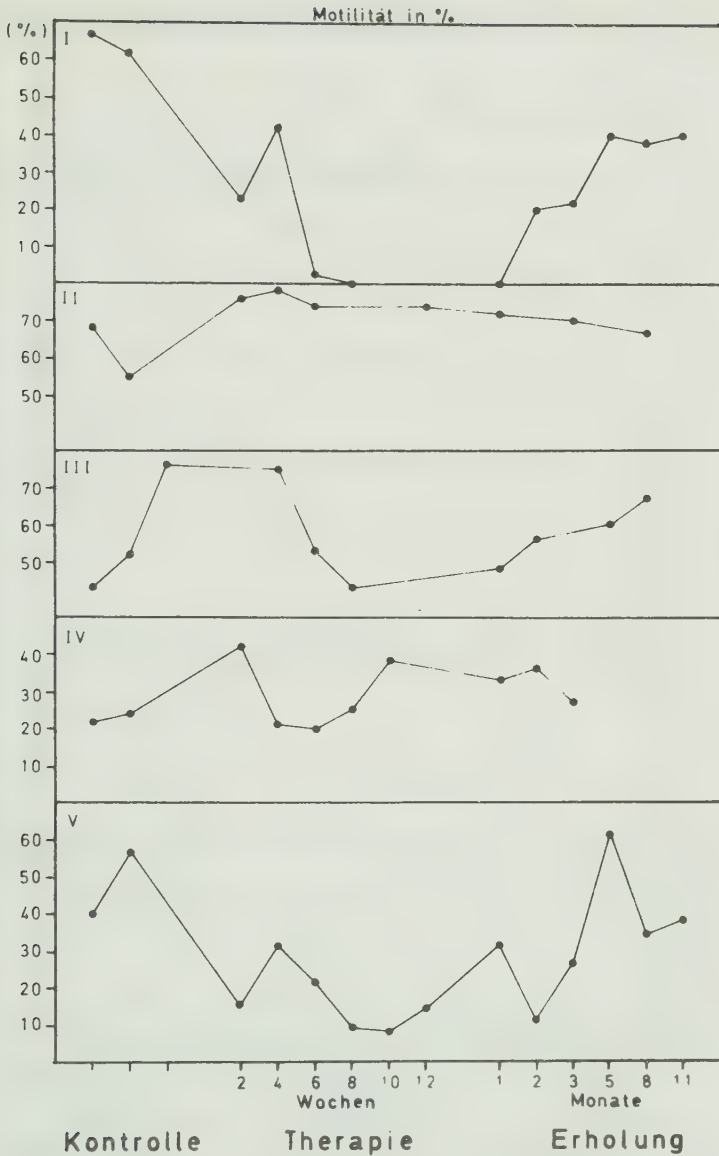


Abbildung 3:
Entwicklung der Spermienmotilität der Patienten I - V
in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

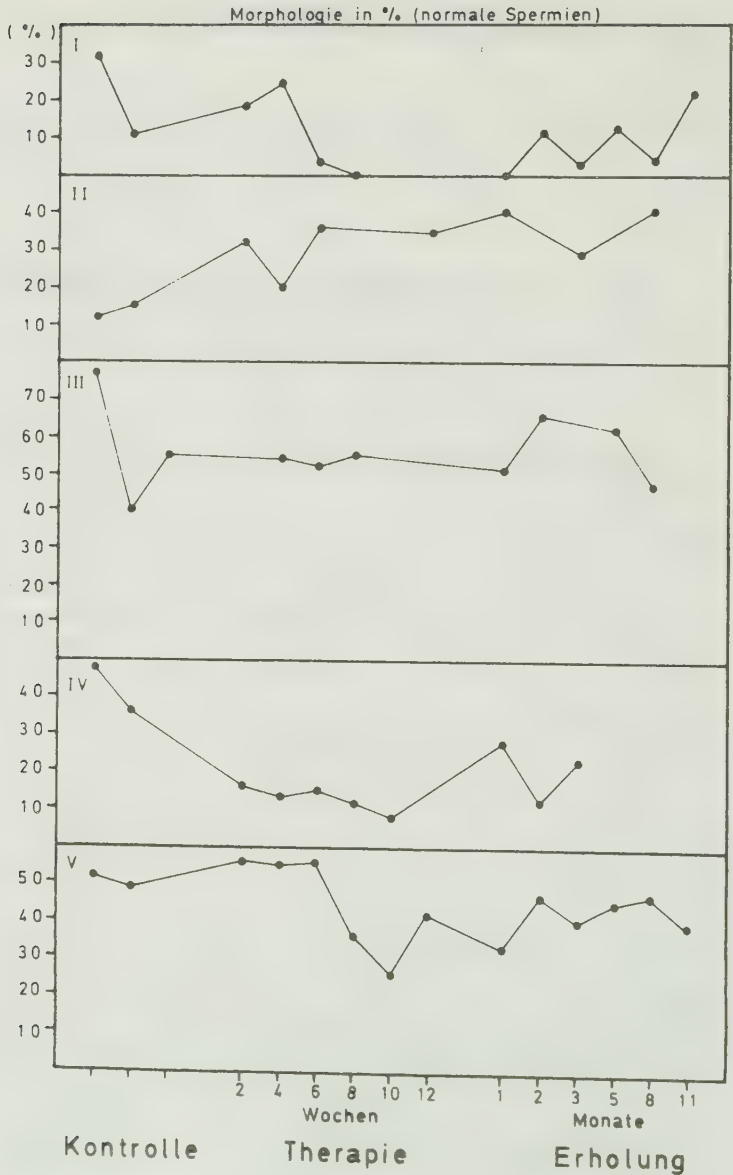


Abbildung 4
Entwicklung der Spermienmorphologie der Patienten I V
in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

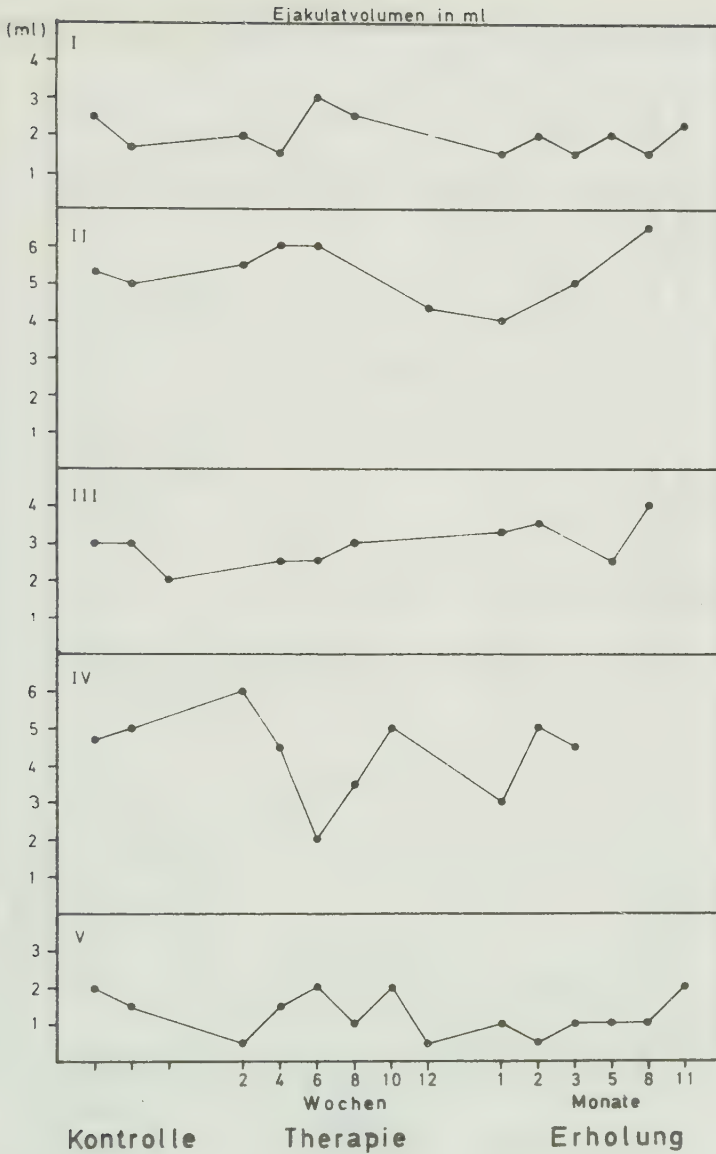


Abbildung 5:
Entwicklung des Ejakulatvolumens der Patienten I - V
in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

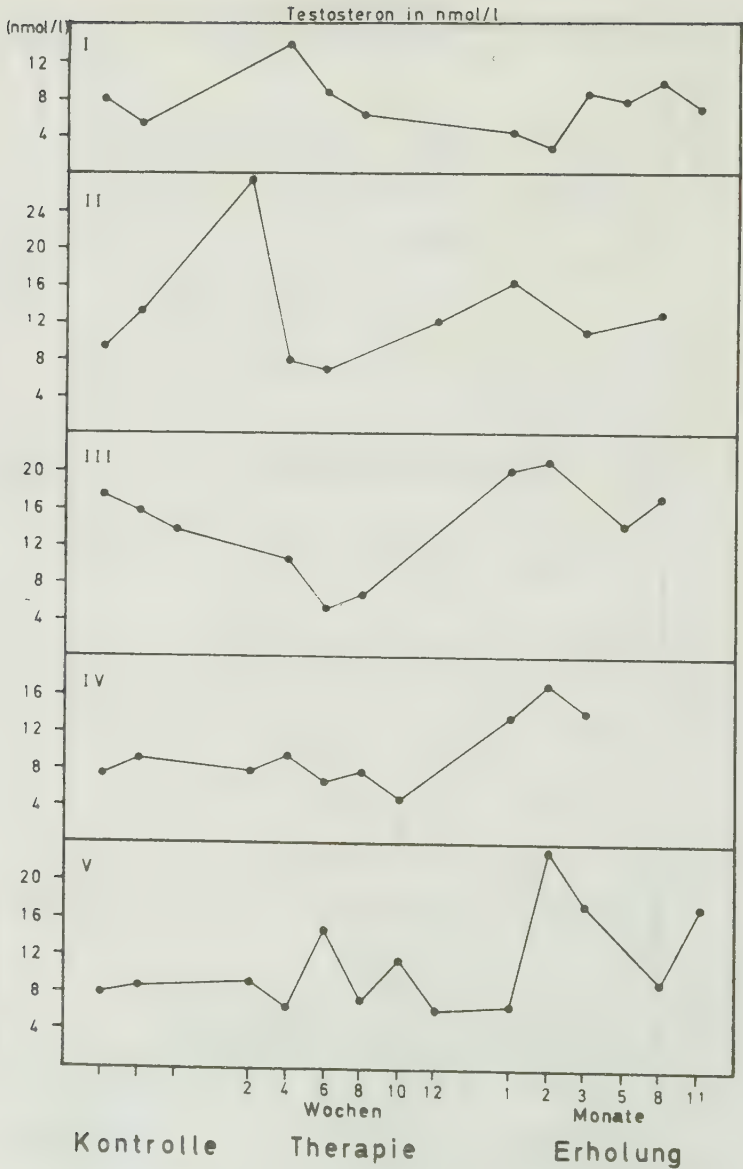


Abbildung 6:
Entwicklung der Testosteronkonzentration im Plasma der
Patienten I - V in der Kontrolle, der Therapie und der
Erholung

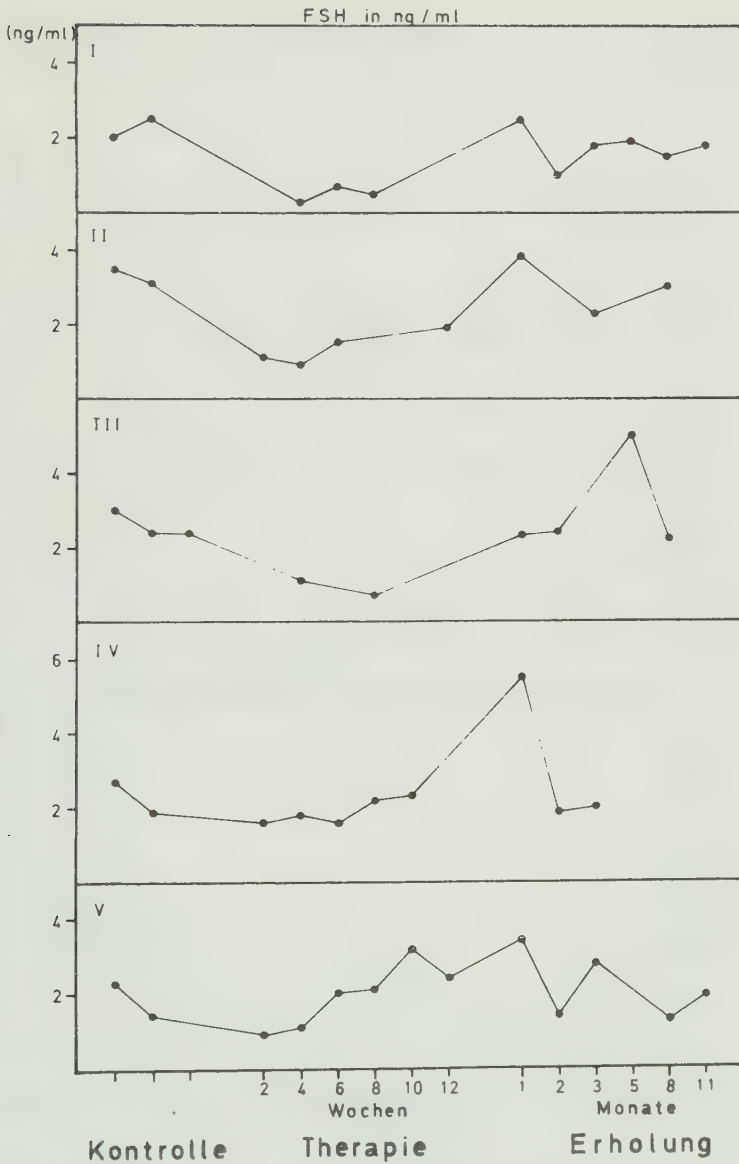


Abbildung 7:
Entwicklung der FSH - Konzentration im Plasma der Patienten
I - V in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

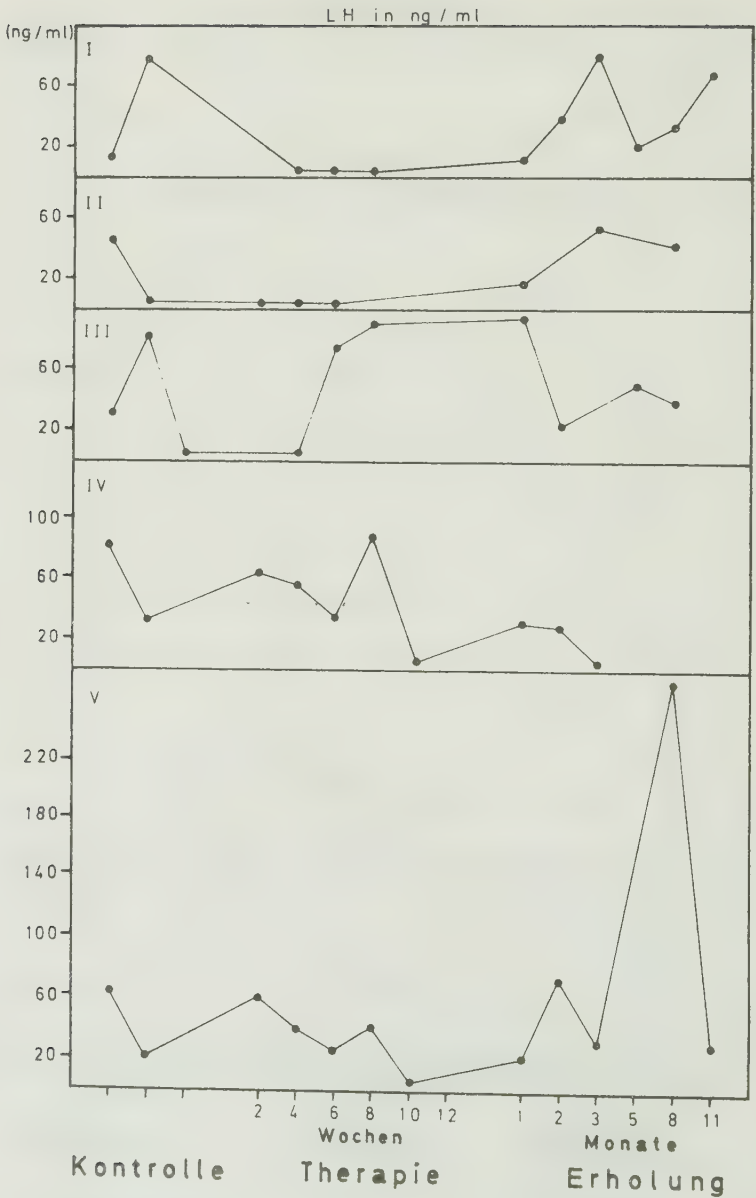


Abbildung 8:
Entwicklung der LH - Konzentration im Plasma der Patienten
I - V in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

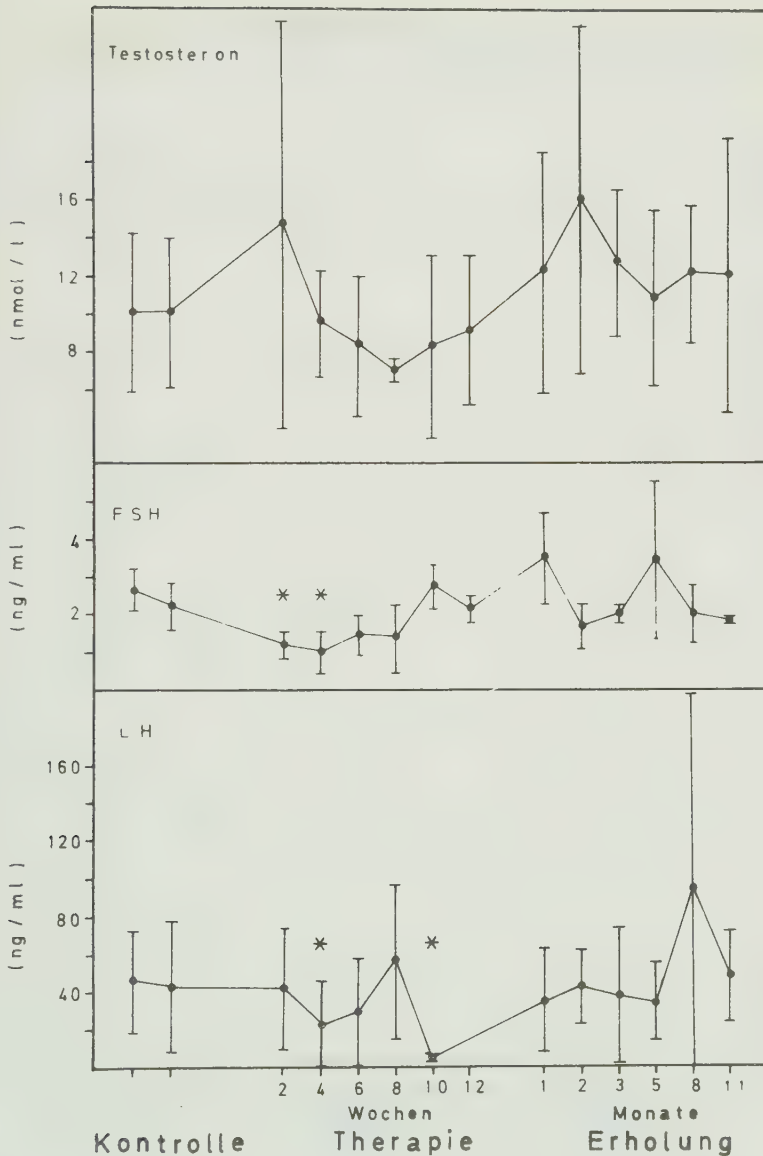


Abbildung 9:
Konzentrationen von Testosteron, FSH und LH im Plasma der Patienten I - V (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Die Sternchen zeigen einen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollwerten ($p < 0,01$)

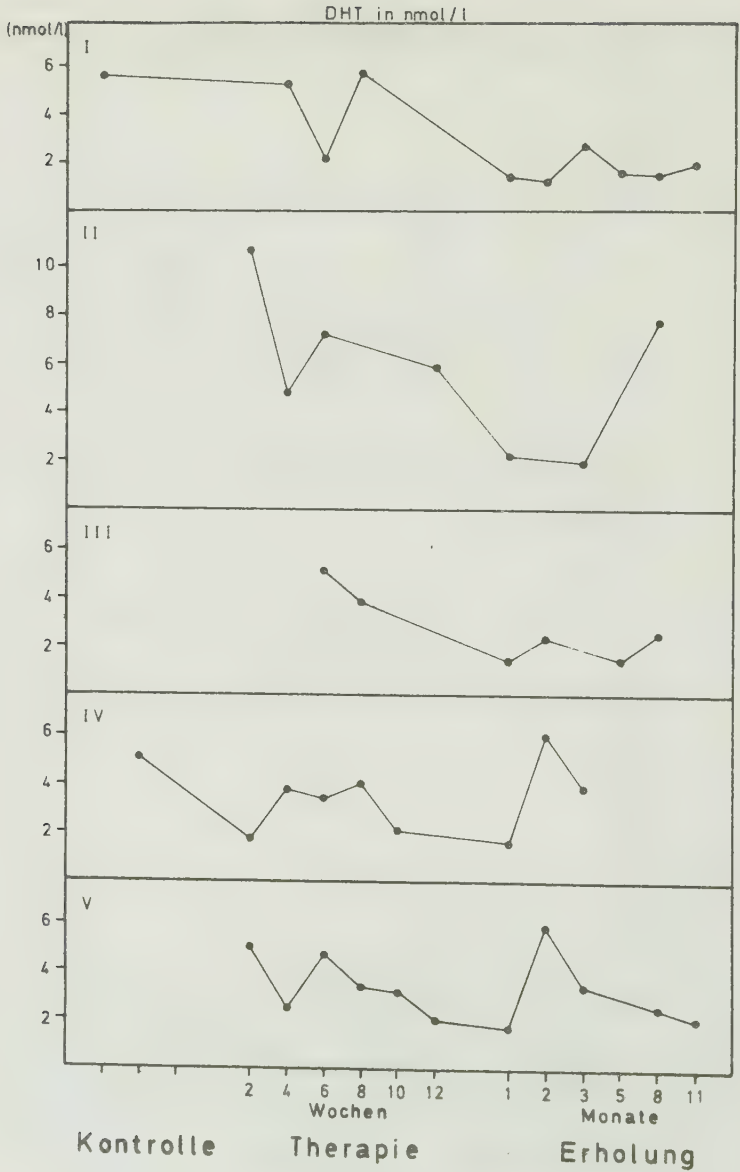


Abbildung 10:
Entwicklung der DHT - Konzentration im Plasma der Patienten I - V in der Kontrolle, der Therapie und der Erholung

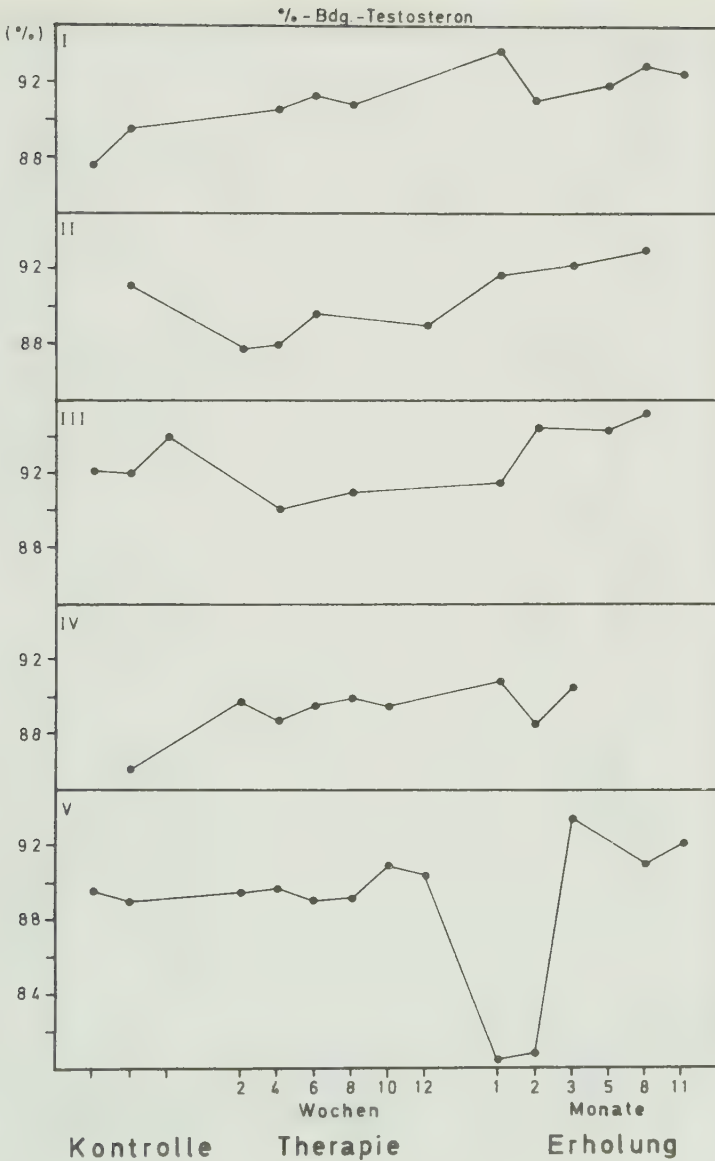


Abbildung 11:
Entwicklung der %- Bindung - Testosteron im Plasma der
Patienten I - V in der Kontrolle, der Therapie und der
Erholung

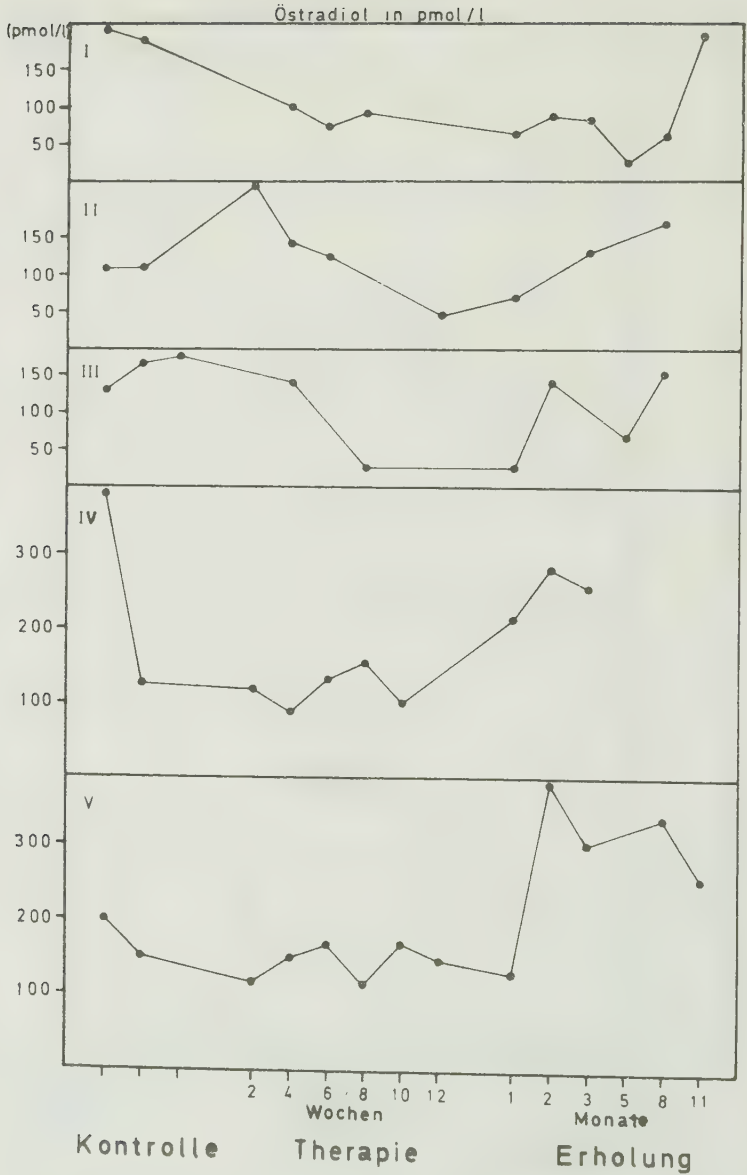


Abbildung 12:
Entwicklung der Östradiolkonzentration im Plasma der
Patienten I - V in der Kontrolle, der Therapie und der
Erholung

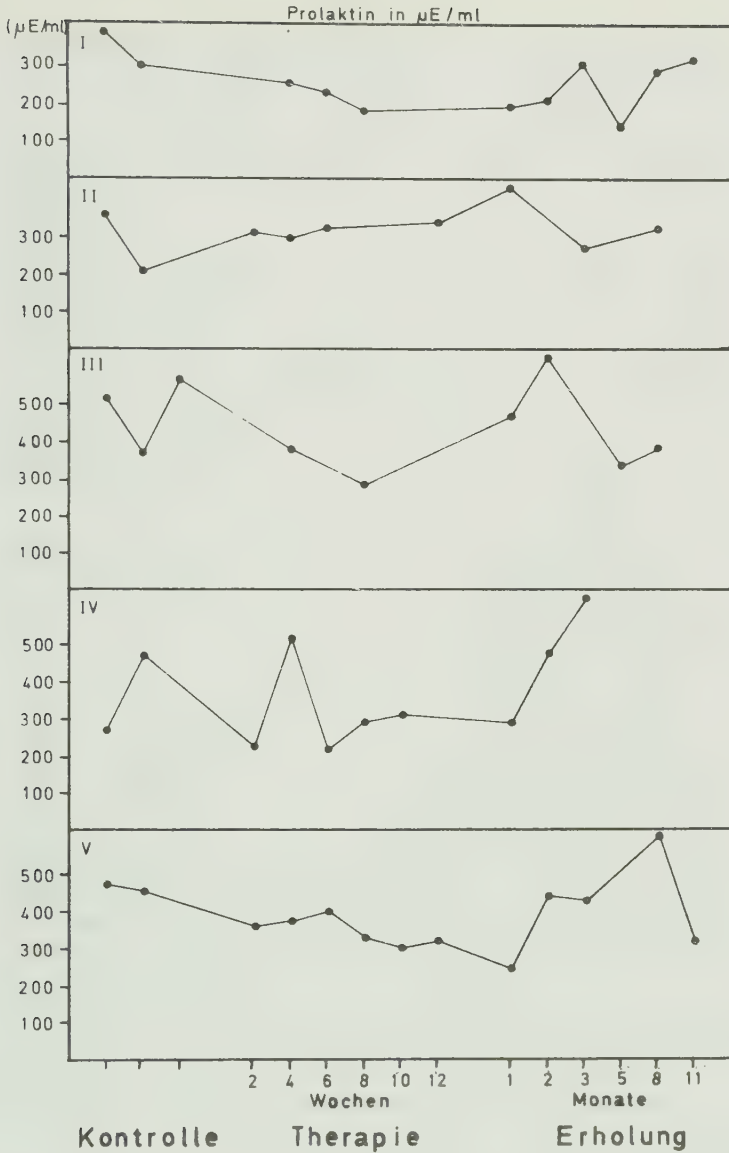


Abbildung 13:
Entwicklung der Prolaktinkonzentration im Plasma der
Patienten I - V in der Kontrolle, der Therapie und der
Erholung

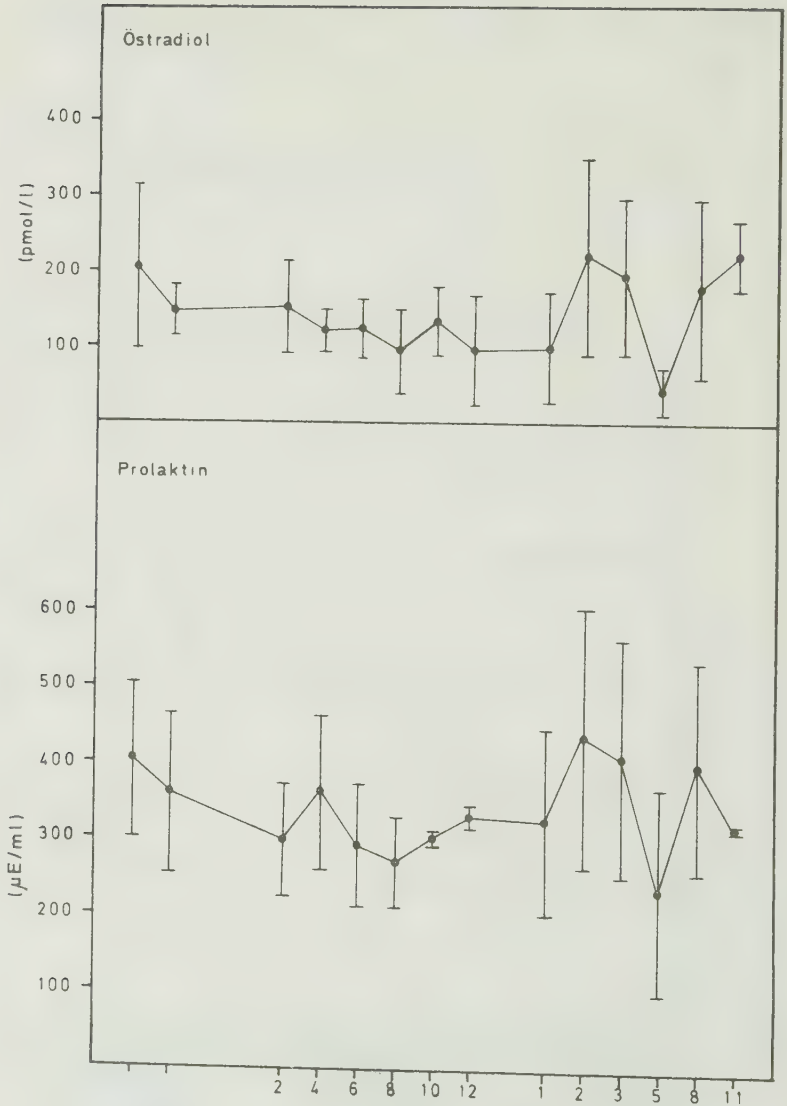


Abbildung 14:
Konzentrationen von Östradiol und Prolaktin im Plasma der
Patienten I - V (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

AUTOR	PRÄPARAT	PAT.	ERGEBNISSE
HELLER, NELSON, HILL, HENDERSON, MADDOCK, JUNGCK 1950 (60)	Testosteronpropionat (8 Pat.) Testosteronkugeln (8 Pat.)	16	Hodenbiopsie zeigt bei 5 Pat. bessere Resultate
HELLER, NELSON, HILL, HENDERSON, MADDOCK, JUNGCK, PAULSEN, MORTIMORE 1950 (61)	Testosteronpropionat zusätzlich Pregnenolon (2 Pat.) Progesteron (1 Pat.)	20	Hodenbiopsie zeigt bessere Resultate
HECKEL 1951 (50)	Testosteronpropionat	18	18 (100,0%) zeigen Rebound
HECKEL, ROSSO, KESTEL 1951 (53)	Testosteronpropionat	5	5 (100,0%) zeigen Rebound
HECKEL, MCDONALD 1952 (52)	Testosteronpropionat Testosteron cyclopentyl- propionat	36	23 (63,9%) zeigen Rebound davon 5 (13,9%) Schwangerschaften 13 (36,1%) zeigen keinen Rebound davon 5 (13,9%) Samenver- schlechterungen
HERROLD 1952 (64)	Stilböstrol	40	20 (50,0%) Spermienzahlerhöhungen 12 (30,0%) unveränderte Spermien- zahlen 7 (17,5%) Spermienzahlverminderungen 1 (2,5%) unzureichende Daten
HECKEL, MCDONALD 1953 (51)	Testosteronpropionat Testosteron cyclopentyl- propionat	45	23 (51,1%) Spermienzahlerhöhungen davon 10 (22,2%) Schwangerschaften 22 (48,9%) zeigen keinen Rebound davon 5 (11,1%) Spermienzahl- verminderungen
SWYER 1953 (181)	Testosteronkugeln	56	20 (35,7%) Schwangerschaften
GETZOFF 1955 (44)	verschiedene Testosteron- präparate	840	88 (10,4%) Samenverbesserungen 56 (6,7%) Schwangerschaften
HEINKE 1955 (55)	Testoviron - Depot	1	1 (100,0%) zeigt Rebound

Tabelle 7: Präparate und Ergebnisse der Rebound - Therapie

AUTOR	PRÄPARAT	PAT.	ERGEBNISSE
PAYNE, SKEELS 1955 (137)		13	7 (53,8%) angedeutete Samenver- besserungen davon 1 (7,7%) Schwangerschaft 4 (30,8%) Samenverschlechterungen
CHARNY 1956 (13)	Testosteron Depot - Testosteron	92	17 (18,5%) Samenverbesserungen davon 5 (5,4%) Schwangerschaften 66 (71,7%) keine Samenverbesserungen 9 (9,8%) Samenverschlechterungen
HEINKE, TONUTTI 1956 (57)	Testosteronönanthat (19 Pat.) Testosteronpropionat (4 Pat.)	22	9 (40,9%) Samenverbesserungen 8 (36,3%) Schwangerschaften
KEARNS 1956 (79)	Methinyl - Östradiol	24	19 (79,2%) Spermienzahlerhöhungen 5 (20,8%) Spermienzahlverminderungen 18 (75,0%) verbesserte Motilität 4 (16,7%) verschlechterte Motilität 2 (8,3%) unveränderte Motilität 9 (37,5%) Schwangerschaften
KEETEL, BUNGE, BRADBURY, NELSON 1956 (80)		17	10 (58,8%) zeigen Rebound 7 (41,2%) zeigen keinen Rebound 4 (23,5%) Schwangerschaften
MCDONALD, HECKEL 1956 (107)	Testosteronpropionat Testosteroncylopentyl- propionat	73	28 (38,4%) zeigen Rebound davon 20 (27,4%) Schwangerschaften 43 (58,9%) zeigen keinen Rebound
TYLER 1956 (182)		36	3 (8,3%) Samenverbesserungen
DOEPFNER 1957 (28)		18	5 (27,8%) Samenverbesserungen 5 (27,8%) Samenverschlechterungen
DA RUGNA 1958 (23)	Testosteronisobutytrat	12	4 (33,3%) Spermienzahlerhöhungen 7 (58,3%) Spermienzahlverminderungen 4 (33,3%) verbesserte Motilität 10 (83,3%) verbesserte Morphologie
CHARNY 1959 (14)	Testosteron Delatestryl (R) (Testosteronönanthat)	168	34 (20,2%) Samenverbesserungen davon 16 (9,5%) Schwangerschaften 123 (73,2%) keine Samenverbesserungen davon 6 (3,6%) Schwangerschaften 11 (6,6%) Samenverschlechterungen

AUTOR	PRÄPARAT	PAT.	ERGEBNISSE
HELLER, MOORE, PAULSEN, LAIDLAW 1959 (59)	Progesteron	5	2 (40,0%) Spermienzahlerhöhungen 2 (40,0%) keine Spermienzahlveränderungen
	Nilevar (R) (Norethandrolon = 17-Alpha-Äthyl-19-Nortestosteron)	7	1 (20,0%) Spermienzahlverminderung 3 (42,8%) Spermienzahlerhöhungen 2 (28,6%) keine Spermienzahlveränderungen
	Norlutin (R) (17-Alpha-Äthynyl-19-Nortestosteron)	5	2 (28,6%) Spermienzahlverminderungen 3 (60,0%) Spermienzahlerhöhungen 1 (20,0%) keine Spermienzahlveränderungen
	Enovid (R) (17-Alpha-Äthynyl-17-Hydroxy-Delta-5,10-Ostron-3-on)	5	1 (20,0%) Spermienzahlverminderungen 4 (80,0%) Spermienzahlerhöhungen 1 (20,0%) Spermienzahlverminderungen
SPENCE, MEDVEI 1959 (175)	Methyltestosteron	10	3 (30,0%) Schwangerschaften
	Testosteronpropionat	13	6 (46,2%) Schwangerschaften
	Testosteronisobutyrat	6	1 (16,6%) Schwangerschaft
	Testosteronkugeln	6	1 (16,6%) Schwangerschaft
JOEL 1960 (71)	Testosteronestergemisch I (Testosteronpropionat, Testosteronvalerinat, Testosteronundecylat)	58	8 (13,8%) Samennormalisierungen davon 4 (6,9%) Schwangerschaften 6 (10,4%) teilweise Normalisierungen 39 (67,2%) keine Samenveränderungen 5 (8,8%) Samenverschlechterungen
	Testosteronestergemisch II (Testosteronpropionat, Testosteronheptanoat, Testosteronundecylat)		
	Testosteronisobutyrat		
SCHIRREN 1961 (159)	Depot-Testosteron	6	1 (16,6%) Samenverbesserung 1 (16,6%) keine Samenveränderung 4 (66,8%) Samenverschlechterungen
SILÖ-SEIDL 1966 (167)	Testosteronpropionat	14	5 (35,7%) Schwangerschaften
ROWLEY, HELLER 1972 (146)	Nilevar (R) (Norethandrolon = 17-Alpha-Äthyl-19-Nortestosteron) zusätzlich Delatestryl (R) (Testosteronönanthrat)	163	110 (67,5%) Samenverbesserungen 24 (14,7%) keine Samenveränderungen 13 (8,0%) Samenverschlechterungen 16 (9,8%) unzureichende Daten 67 (41,1%) werden Vater

AUTOR	PRÄPARAT	PAT.	ERGEBNISSE
BROWN 1975 (10)	Fluoxymesteron	58	insgesamt leichte Spermienzahlver- minderung bei gleichbleibender Mor- phologie 30 (51,7%) verbesserte Motilität 15 (25,9%) Schwangerschaften
LAMENDORF 1975 (89)	Depot-Testosteronacypionat	143	39 (27,3%) Schwangerschaften von 85 Pat. mit Samenuntersuchungen 40 (47,1%) Samenverbesserungen
CHARNY, GORDON 1978 (15)	Testosteronönanthrat Testosteronacypionat Nilevar (R) (Norethandro- lon= 17-Alpha-Athyl-19- Nortestosteron) zusätzlich Testosteronacypionat	255	133 (52,2%) Samenverbesserungen 9 (3,5%) Samenverschlechterungen 65 (25,5%) Schwangerschaften

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Effektivität des oral wirksamen Testosteronundecanoats (TU) für die Behandlung der männlichen Infertilität wird in einem unkontrollierten, klinischen Versuch getestet. Um zuerst die Spermatogenese zu supprimieren und dann einen Rebound - Effekt zu erzielen, werden 5 Männer mit Fertilitätsstörungen für 9 - 12 Wochen mit täglich 3 x 80 mg TU behandelt.

1 Patient erreicht Azoospermie, 2 Patienten Oligozoospermie unter 10 Mill./ml, die Spermienzahl eines Patienten wird auf 26 Mill /ml supprimiert und 1 Patient zeigt keine Suppression. Nach Therapieende steigen die Spermienkonzentrationen von 3 Patienten um mehr als 50 % an, die Spermienkonzentration eines Patienten um 35 % und 1 Patient zeigt eine Abnahme der Konzentration. Der Anteil der beweglichen Spermien steigt um durchschnittlich 15,8 % und der Anteil der normal geformten Spermien um durchschnittlich 33,4 % an. Die Therapie verändert weder die Volumina noch den pH - Wert der Ejakulate. Der Einfluß dieser hochdosierten TU Gabe auf die Konzentrationen von Testosteron, FSH, LH, DHT, Östradiol, Prolaktin und Cortisol im Blutplasma sowie auf die Prozentbindung des Testosterons wird ebenfalls untersucht. Nachteilige Nebenwirkungen werden nicht festgestellt. Vor der Behandlung hat 1 Patient mehr als 51 % agglutinierte Spermien (gemischte Agglutination), die Therapie führt zu agglutinationsfreiem Sperma für den gesamten Beobachtungszeitraum.

TU hat einen positiven Effekt auf die Konzentration, die Motilität, die Morphologie und das Agglutinationsverhalten der Spermien; somit ist eine orale Rebound-Therapie möglich. Spermienzahlanstiege sind auch ohne eine vorherige azoospermatische Therapiephase zu erreichen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 AAFJES, J.H., J.C.M. VIJVER, P.E. SCHENCK: The duration of infertility: An important datum for the fertility prognosis of men with semen abnormalities.
Fertil Steril 30 : 423 - 425 (1978)
- 2 AAKVAAG, A., J.H. VOGT: Plasma testosterone values in different forms of testosterone treatment.
Acta Endocrinol 60 : 537 - 542 (1969)
- 3 AZIM, A.A., S. FAYAD, A.A. FATTAH, M. HABEIB: Immunologic studies of male infertility
Fertil Steril 30 : 426 - 429 (1978)
- 4 BARBIERI, R.L., J.A. CANICK, A. MAKRIS, R.B. TODD, I.J. DAVIES, K.J. RYAN: Danazol inhibits steroidogenesis
Fertil Steril 28 : 809 - 813 (1977)
- 5 BARTAK, V.: Klinische Behandlungsergebnisse bei Infertilität des Mannes
Z. Hautkr. 49 : 853 - 855 (1974)
- 6 BARTAK, V.: Behandlungsverfahren bei männlicher Infertilität
Z. Hautkr. 49 : 889 - 891 (1974)
- 7 BERSWORDT - WALLRABE, R. VON, F. NEUMANN: Successful reinitiation and restoration of spermatogenesis in hypophysectomized rats with pregnant mare's serum after a long regression period
Experimentia 24 : 499 - 501
- 8 BETTENDORF, G., C. SCHIRREN: Erkrankungen der Gonaden.
In: GROSS, R., P. SCHÜLMERICH (Hrsg.): Lehrbuch der inneren Medizin. 5. Auflage, Stuttgart - New York: Schattauer 1977
- 9 BÜNISCH, S., G. ITTRICH, H. HAGEN, R. ZABEL: Zur Testosteronausscheidung bei Männern aus sterilen Ehen,
Zentralbl. Gynaekol 95 : 1025 - 1039 (1973)

10. BROWN, J S : The effect of orally administered androgens on sperm motility.
Fertil. Steril. 26 : 305 - 308 (1975)
11. CALISE, M : Gonadotrophin treatment of male infertility. Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S. 831 - 835 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
12. CAPELL, P T , C A. PAULSEN: The effect of exogenous testosterone upon serum FSH und LH concentrations in normal males
Contraception 6 : 135 - 143 (1972)
13. CHARNY, C W . Treatment of male infertility with large doses of testosterone
J A M A 160 98 101 (1956)
14. CHARNY, C W : The use of androgens for human spermatogenesis
Fertil. Steril 10 : 557 - 570 (1959)
15. CHARNY, C W , J A GORDON: Testosterone rebound therapy
A neglected modality
Fertil Steril 29 64 - 68 (1978)
16. CHECK, J H , A E RAKOFF Improved fertility in oligospermic males treated with clomiphene citrate
Fertil Steril 28 : 746 - 748 (1977)
17. COERT, A., J GEELLEN, J DE VISSER, J VAN DER VIES:
The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoate (TU), a new orally active androgen.
Acta Endocrinol 79 : 789 - 800 (1975)
18. COMHAIRE, F : Treatment of oligospermia with Tamoxifen.
Int J Fertil 21 : 232 - 237 (1976)
19. COPPOLA, J A , R J SALDARINI: A new orally active male antifertility agent
Contraception 9 : 459 - 470 (1974)

- 20 CORDONNIER, J.J.: Effects of administration of testosterone propionate on the testicles in the senescent male.
J Gerontol. 7 : 375 - 383 (1952)
- 21 COUTINHO, E.M , J.F. MELO: Successful inhibition of spermatogenesis in man without loss of libido: A potential new approach to male contraception.
Contraception 8 : 207 - 217 (1973)
- 22 DA RUGNA, D : Neuere Behandlungsmöglichkeiten bei Samenbildungsstörungen
Ther Ggw 107 : 989 - 1004 (1968)
- 23 DA RUGNA, D : Erfahrungen mit der konservativen Behandlung von Samenbildungsstörungen bei Sterilität
Schweiz. Med. Wochenschr. 88 : 563 - 567 u. 597 - 600 (1958)
- 24 DAVIS, J.E., M.J. CLYMAN, A. DECKER, W.B. OBER, M.ROLAND: Varicocele as contributing factor in male infertility. Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S. 842 - 844 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
- 25 DAVIS, T.E., M B LIPSETT, S G. KORENMAN: Suppression of testosterone production by physiologic doses of 2 α -methyl dihydrotestosterone propionate
J. Clin. Endocrinol. Metab 25 : 476 - 479 (1965)
26. DHOM, G., F STÄDTLER: Die kinderlose Ehe: Männliche Infertilität.
Fortschr. Med. 91 : 1069 - 1072 (1973)
27. DIXIT, V.P., N.K. LOHIYA: Effects of danazol on the pituitary - gonadal axis in male gerbils and mice.
Fertil. Steril. 26 : 68 - 73 (1975)
28. DOEPFMER, R.: Die männliche Infertilität
Med. Klin. 52 : 2105 - 2110 u. 2145 - 2151 (1957)

- 29 DÜRNER, G., G. MOCH, H. ZABEL: The "overproduction effect" of the testes after cessation of human chorionic gonadotropin administration in men with oligoasthenospermia.
Fertil Steril 11 : 457 - 464 (1960)
- 30 DOERR, P., R. GOEBEL, E. KUSS: Specific radioimmunological determination without chromatography of plasma oestradiol in males.
Acta Endocrinol 73 : 314 - 320 (1973)
- 31 DOR, J , R HOMBURG, E RABAU: An evaluation of etiologic factors and therapy in 665 infertile couples.
Fertil. Steril 28 : 718 - 722 (1977)
- 32 DORN, H : Die Bedeutung der Fertilitätsuntersuchung des Mannes
Z Haut- Geschlechtskr 23 : 348 - 356 (1957)
- 33 DUBIN, L , R.D AMELAR: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility
Fertil. Steril. 22 - 469 - 474 (1971)
- 34 EPSTEIN, J A : Clomiphene treatment in oligospermic infertile males
Fertil Steril 28 741 - 745 (1977)
- 35 FERNANDO, N , J.M. LEONARD, C A PAULSEN: The role of varicocele in male fertility
Andrologia 8 : 1 - 9 (1976)
- 36 FOREST, M.G , M.A. RIVAROLA, C.J. MIGEON: Percentage binding of testosterone, androstenedione and dehydroisoandrosterone in human plasma.
Steroids 12 : 323 - 343 (1968)
- 37 FOSS, G.L : Clinical administration of androgens.
Lancet 1: 502 - 504 (1939)
- 38 FOSS, G.L., S L. SIMPSON: Oral methyltestosterone and jaundice
Br Med. J. 1: 259 - 263 (1959)

- 39 FRANCHI, F., M. LUISI, P.M. KICOVIC: Long - term study of oral testosterone undecanoate in hypogonadal males. *Int. J. Androl.* 1: 270 - 278 (1978)
- 40 FRANCHIMONT, P.: Le dosage radioimmunologique des gonadotrophins. *Ann. Endocrinol.* 29: 403 - 412 (1968)
- 41 FRANCHIMONT, P., C. CRAMILION: The effect of danazol on anterior pituitary function. *Fertil. Steril.* 28: 814 - 817 (1977)
- 42 FRANCHIMONT, P., D. MILLET, E. VENDRELY, J. LETAWE, J. J. LEGROS, A. NETTER: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 1003 - 1008 (1972)
- 43 FRICK, J.: Control of spermatogenesis in men by combined administration of progestin and androgen. *Contraception* 8: 191 - 206 (1973)
- 44 GETZOFF, P.L.: Clinical evaluation of testicular biopsy and the rebound phenomenon. *Fertil. Steril.* 6: 465 - 474 (1955)
- 45 GLASS, S. J., M. RUSSEL: Improved spermatogenesis after a nutritional - liver regimen with and without testosterone. *Fertil. Steril.* 3: 167 - 178 (1952)
- 46 GONTER, E.: Sterilität der Ehe aus andrologischer Sicht. *Zentralbl. Gynaekol.* 96: 1591 - 1592 (1974)
- 47 GONTER, E., G. EICHHORN: Katamnestische Untersuchungen über die Fertilität des Mannes. *Dermatol. Monatsschr.* 156: 30 - 37 (1970)
- 48 HAMBURGER, C.: Testosterone treatment and 17-ketosteroid excretion V Administration of testosterone per rectum. *Acta Endocrinol.* 28: 529 - 536 (1958)

49. HAUCK, W. : Das Fertilitätsproblem des Mannes, II. Ursachen der Infertilität.
Dermatol. Wochenschr. 139: 537 - 553 (1959)
50. HECKEL, N.J : Spermatogenic rebound in the human following the administration of testosterone propionate.
A. M. A. Arch. Surg. 63: 4 - 8 (1951)
51. HECKEL, N J , J. H. MCDONALD: The effects of testosterone propionate upon the spermatogenic function of the human testis
Zbl Haut- Geschlechtskr. 86: 89 (1953)
52. HECKEL, N J , J. H. MCDONALD: The rebound phenomenon of the spermatogenic activity of the human testis following the administration of testosterone propionate
Fertil Steril 3: 49 - 61 (1952)
53. HECKEL, N.J , W. A. ROSSO, L. KESTEL: Spermatogenic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate
J. Clin Endocrinol 11: 235 - 245 (1951)
54. HEERES, S G : Treatment of male sterility with HMG
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S 836 - 841 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
55. HEINKE, E : Fertilitätsstörungen beim Manne und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit
Arch. Dermat. Syph 200: 462 - 465 (1955)
56. HEINKE, E.: Die Testovironbehandlung der Oligospermie unter Berücksichtigung des Rebound - Effektes
Dermatol. Wochenschr. 129: 188 - 189 (1954)
57. HEINKE, E., E. TONUTTI: Studien zur Wirkung des Testosterons auf die spermiogenetische Aktivität des Hodens bei Oligospermie.
Dtsch Med. Wochenschr 81: 566 - 572 (1956)

58. HELLER, C.G., W.O. MADDOCK: The clinical use of testosterone in the male
Vitam. Horm. 5: 393 - 432 (1947)
59. HELLER, C.G., D.J. MOORE, C.A. PAULSEN, W.O. NELSON, W.M. LAIDLAW: Effects of progesterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men
Fed. Proc. 18: 1057 - 1065 (1959)
60. HELLER, C.G., W.O. NELSON, I.C. HILL, E. HENDERSON, W.O. MADDOCK, E.C. JUNGCK: The effect of testosterone administration upon the human testis
J. Clin. Endocrinol. 10: 816 (1950)
61. HELLER, C.G., W.O. NELSON, I.B. HILL, E. HENDERSON, W.O. MADDOCK, E.C. JUNGCK, C.A. PAULSEN, G.E. MORTIMORE: Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone.
Fertil. Steril. 1: 415 - 422 (1950)
62. HELLINGA, G.: Analysis of the semen pattern as a guide for treatment.
Gynaecologia 136: 74 - 86 (1953)
63. HERRMANN, W.P.: Immunologische Probleme bei Fertilitätsstörungen aus andrologischer Sicht. In: SCHIRREN, C. (Hrsg.) Fortschritte der Andrologie. Band 3, Berlin: Grosse 1974
64. HERROLD, R.D.: Influence of small doses of stilbestrol on oligospermia.
J. Urol. 68: 775 - 778 (1952)
65. HIRSCHHAUSER, C., C.R.N. HOPKINSON, G. STURM, A. COERT: Testosterone undecanoate: A new orally active androgen.
Acta Endocrinol. 80: 179 - 187 (1975)
66. HOPKINSON, C.R.N., J. MAUSS, B. SCHENCK, E. FRITZE, C. HIRSCHHAUSER: Some interrelationships between plasma levels of LH, FSH, östradiol 17-beta, androgens and semen analysis data in male infertility patients
Andrologia 9: 216 - 232 (1977)

67. HORST, H.-J., W.J. HÜLTJE, M. DENNIS, A. COERT,
J. GEELLEN, K.D. VOIGT: Lymphatic absorption and
metabolism of orally administered testosterone
undecanoate in man
Klin Wochenschr 54: 875 - 879 (1976)
68. HOTCHKISS, R.S : Effects of massive doses of testoste-
rone propionate upon spermatogenesis
J Clin Endocrinol Metab 4: 117 - 120 (1944)
69. ISHIGAMI, J : Nonendocrinological drugs in the treat-
ment of male infertility
Proceedings of the fifth World Congress Fertility
and Sterility, Stockholm 1966, S 802 - 804 (Ex-
cerpta Medica, Amsterdam, 1967)
70. JENDRASSIK, L , P. GROF: Vereinfachte photometrische
Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins
Biochem. Ztschr 297: 81 - 89 (1938)
71. JOEL, C.A : Zur Behandlung männlicher Fertilitätsstö-
rungen mit hohen Androgendosen
Gynaecologia 150: 149 - 156 (1960)
72. JOEL, C.A.: The spermiogenetic rebound phenomenon and
its clinical significance
Fertil Steril 11: 384 - 391 (1960)
73. JOHANSSON, E.D.B , K.-G. NYGREN: Depression of plasma
testosterone levels in men with norethindrone
Contraception 8: 219 - 226 (1973)
74. JOHNSEN, S.G , E.P. BENNETT, V.G. JENSEN: Therapeutic
effectiveness of oral testosterone.
Lancet 2: 1473 - 1475 (1974)
75. JOHNSEN, S.G., J.P. KAMPMANN, E.P. BENETT, F.S. JORGENSEN:
Enzyme induction by oral testosterone
Clin. Pharmacol Ther. 20: 233- 237 (1976)
76. JONES, T.M , V.S. FANG, R.L. LANDAU, R.L. ROSENFELD:
The effects of fluoxymesterone administration on
testicular function
J Clin. Endocrinol. Metab 44: 121 - 129 (1977)

- 77 JORES, A., H. NOWAKOWSKI: Praktische Endokrinologie
Stuttgart: Thieme 1968
- 78 KATO, T., R. HORTON: Studies of testosterone binding
globulin.
J. Clin. Endocrinol. 28: 1160 - 1168 (1968)
79. KEARNS, W.M.: The treatment of male infertility with
estrogenic substance.
J. Urol 75: 852 - 856 (1956)
- 80 KEETTEL, W C , R.G BUNGE, J T BRADBURY, W.O. NELSON:
Report of pregnancies in infertile couples
J A. M. A 160: 102 - 105 (1956)
- 81 KETCHEL, M M : Available clinical data concerning
effects of androgen treatment of men on outcome
of subsequent pregnancies. In: PATANELLI, D.J.
(Editor):Hormonal control of male fertility.
Bethesda: DHEW Publication (NIH) 78 - 1097 (1978)
- 82 KIMMIG, J.: Zur Diagnose und Therapie der Fertilitäts-
störungen des Mannes.
Arch Gynaekol. 189: 237 - 244 (1957)
- 83 KIMMIG, J.: Klinik und Therapie der männlichen Ferti-
litätsstörungen
Med. Klin 52: 37 (1957)
- 84 KLEES, E., E. HEINKE: Die Entwicklung von Kindern, deren
Väter wegen Subfertilität mit hohen Testosterongaben
behandelt wurden.
Zentralbl. Gynaekol. 78: 1726 - 1731 (1956)
85. KLINK, R.: Die systematische Durchuntersuchung des kin-
derlosen Ehepaares.
Gynäkologe 3: 101 - 107 (1971)
- 86 KNÜRR, K., F.K. BELLER, C. LAURITZEN: Lehrbuch der
Gynäkologie.
Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1972

87. KRAUSE, W., P. GLAHN: Zur Korrelation von Ejakulatparametern mit der Fertilität. In: SCHIRREN, C. (Hrsg.): Fortschritte der Andrologie. Band 3. Berlin: Grosse 1974
88. KRETZER, D.M. DE: The regulation of male fertility the state of the art and future possibilities.
Contraception 9: 561 - 600 (1974)
89. LAMENSDORF, H., D. COMPERE, G. BEGLEY: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility
Fertil Steril 26: 469 - 472 (1975)
90. LEE, P A : Positive feedback of gonadotropins in males
Andrologia 10: 485 - 489 (1978)
91. LEE, P A , R B JAFFE, A R MIDGLEY JR , F KOHEN, G.D. NISWENDER: Regulation of human gonadotropins VIII Suppression of serum LH and FSH in adult males following exogenous testosterone administration
J. Clin. Endocrinol Metab. 35: 636 - 641 (1972)
92. LUDVIK, W : Andrologie
Stuttgart: Thieme 1976
93. LUNENFELD, B , A MOR, M. MANI: Treatment of male infertility. I. Human gonadotropins
Fertil Steril 18: 581 - 592 (1967)
94. LYTTON, B., A. MROUEH: Treatment of oligospermia with urinary human menopausal gonadotrophin: A preliminary report.
Fertil. Steril. 17: 696 - 700 (1966)
95. MACLEOD, J.: Human male infertility.
Obstet. Gynecol. Surv. 26: 335 - 351 (1971)
96. MACLEOD, J.: Semen quality in one thousand men of known fertility and in eight hundred cases of infertile marriage.
Fertil Steril 2: 115 - 139 (1951)

97. MACLEOD, J , R Z GOLD: The male factor in fertility and infertility III An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage
Fertil Steril. 2: 187 - 204 (1951)
98. MAKLER, A., M GLEZERMAN, B LUNENFELD: The fertile eunuch syndrome. An isolated Leydig - cell failure ?
Andrologia 9: 163 - 170 (1977)
- 99 MARTINI, G A : Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
In: GROSS, R , P SCHÜLMERICH (Hrsg) Lehrbuch der inneren Medizin 5 Auflage Stuttgart - New York Schattauer 1977
- 100 MAUSS, J : Diagnose und Therapie männlicher Fertilitätsstörungen
Fortschr Med. 88: 1065 - 1070 (1970)
- 101 MAUSS, J.: Die heutigen Möglichkeiten der Hormondiagnostik und Hormontherapie in der Sprechstunde bei Fertilitätsstörungen des Mannes.
Z Hautkr. 50: 771 - 777 (1975)
- 102 MAUSS, J., R. BÜKE: Immunochemische Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) bei Männern mit Fertilitätsstörungen.
Med. Klin. 67: 886 - 889 (1972)
103. MAUSS, J., G. BÜRSCH, K. BORMACHER, E RICHTER, G. LEYENDECKER, W. NOCKE: Effect of long-term testosterone oenanthate administration on male reproductive function: Clinical evaluation, serum FSH, LH, testosterone, and seminal fluid analyses in normal men
Acta Endocrinol: 78: 373 - 384 (1975)
- 104 MAUSS, J , G. BÜRSCH, E RICHTER, K. BORMACHER: Demonstration of the reversibility of spermatozoa suppression by testosterone oenanthate
Andrologia 10: 149 - 153 (1978)

105. MAUSS, J., G. BÜRSCH, E. RICHTER, K. BORMACHER: Investigations on the use of testosterone oenanthate as a male contraceptive agent.
Contraception 10: 281 - 289 (1974)
106. MAUSS, J., G. BÜRSCH, L. TORÖK: Differential diagnosis of low or absent seminal fructose in man
Fertil. Steril. 25: 411 - 415 (1974)
107. MCDONALD, J H , N J HECKEL: Further observations on the rebound phenomenon in the treatment of certain types of spermatogenic dysfunction
J Urol 75: 990 - 992 (1956)
108. MEMMESHEIMER, A R , K WULF: Zur Diagnostik und Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen.
Med. Welt 19: 72 - 75 (1968)
109. MIES, R., P.M. KICOVIC: Effects of testosterone undecanoate administration on LH and FSH response during the standard LH-RH test in healthy male volunteers
Andrologia 9: 233 - 236 (1977)
110. MOLNAR, J , C. SCHIRREN: Der Genitalbefund bei andrologischen Patienten II. Hodengröße (Hypoplasie der Hoden) und Spermiogrammbefund
Andrologie 2: 3 - 7 (1970)
111. MORSE, H.C , N HORIKE, M.J ROWLEY, C G HELLER:
Testosterone concentrations in testes of normal men
Effects of testosterone propionate administration
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 882 - 886 (1973)
112. NAFTOLIN, F., H.L. JUDD, S.S.C. YEN: Pulsatile patterns of gonadotropins and testosterone in man: The effects of clomiphene with and without testosterone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 285 - 288 (1973)
113. NEUMANN, F., F.A. DIALLO, S.H. HASAN, B SCHENCK,
I. TRAORE: The influence of pharmaceutical compounds on male fertility
Andrologia 8 : 203 - 235 (1976)

- 114 NIESCHLAG, E.: Andrologische Therapie In: KROSKEMPER, H. L. (Hrsg.): Therapie. 2. Auflage. Stuttgart - New York: Schattauer 1978
- 115 NIESCHLAG, E. (Editor): Immunization with hormones in reproduction research
Amsterdam: North - Holland Publishing Co 1975
- 116 NIESCHLAG, E.: Radioimmunologische Bestimmung von Testosteron im Plasma In: BREUER, H., D. HAMEL, H. L. KROSKEMPER (Hrsg.): Methoden der Hormonbestimmung. Stuttgart: Thieme 1975
- 117 NIESCHLAG, E., H. J. CUPPERS, E. J. WICKINGS: Influence of sex, testicular development and liver function on the bioavailability of oral testosterone
Eur J Clin Invest 7: 145 - 147 (1977)
- 118 NIESCHLAG, E., H. J. CUPPERS, E. J. WICKINGS, H. L. KROSKEMPER: Androgene im Plasma nach oraler Verabreichung von Testosteron
Dtsch Med Wochenschr 100: 1773 - 1780 (1975)
- 119 NIESCHLAG, E., H. J. CUPPERS, W. WIEGELMANN, E. J. WICKINGS: Bioavailability and LH suppressing effect of different testosterone preparations in normal and hypogonadal men
Horm Res 7: 138 - 145 (1976)
- 120 NIESCHLAG, E., H. HOOGEN, M. BÜLK, H. SCHUSTER, E. J. WICKINGS: Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control
Contraception 18: 607 - 614 (1978)
- 121 NIESCHLAG, E., A. A. A. ISMAIL: Bestimmung der Tagesschwankungen des Plasma - Testosterons normaler Männer durch kompetitive Proteinbindung
Klin. Wochenschr. 48: 53 - 54 (1970)

122. NIESCHLAG, E., H. K. KLEY, W. WIEGELMANN, H. G. SOLBACH,
H. L. KRÜSKEMPER: Lebensalter und endokrine Funktion
der Testes des erwachsenen Mannes
Dtsch. Med. Wochenschr. 98: 1281 - 1284 (1973)
123. NIESCHLAG, E., D. L. LORIAUX: Radioimmunoassay for plasma
testosterone.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10: 164 - 168 (1972)
124. NIESCHLAG, E., J. MAUSS, A. COERT, P. KICOVIC: Plasma
androgen levels in men after oral administration of
testosterone or testosterone undecanoate.
Acta Endocrinol. 79: 366 - 374 (1975)
125. NIESCHLAG, E., M. ROHR, H. WOMBACHER, C. OVERZIER:
Leydig - Zell - Funktionstest.
Klin. Wochenschr. 49: 91 - 100 (1971)
126. NIESCHLAG, E., K.-H. USADEL, H. K. KLEY, U. SCHWEDES,
K. SCHÖFFLING, H. L. KRÜSKEMPER: A new approach for
investigating hypothalamo - pituitary - gonadal
feedback control mechanism: active immunization
with steroids.
Acta Endocrinol. 75: 556 - 569 (1974)
127. NIESCHLAG, E., K.-H. USADEL, U. SCHWEDES, H. K. KLEY,
K. SCHÖFFLING, H. L. KRÜSKEMPER: Alterations in
testicular morphology and function in rabbits
following active immunization with testosterone
Endocrinology 92: 1142 - 1147 (1973)
128. NIESCHLAG, E., E. J. WICKINGS: Biological effects of
antibodies to gonadal steroids.
Vitam. Horm. 36: 165 - 202 (1978)
129. NIESCHLAG, E., E. J. WICKINGS: Testicular and adrenal
androgens in rhesus monkeys and men. In: ANAND KUMAR,
T. C., M. R. N. PRASAD (Editors): Relevance of research
on non-human primates to the understanding of repro-
ductive process in man.
Basel: Karger 1980

130. NIKOLOWSKI, W.: Männliche Sterilität
Dtsch. Med. Wschr. 83: 984 - 985 (1958)
131. NIKOLOWSKI, W.: Männliche Fertilitätsstörungen als Ursache der sterilen Ehe.
M.M.W. 109: 913 - 918 (1967)
132. NOWAKOWSKI, H , H. SCHMIDT: Die Hodenveränderungen beim alternden Mann und deren klinische Bedeutung
Schweiz. Med. Wochenschr. 89: 1204 - 1211 (1959)
133. NOTTER, A.: Action of laevorotary arginine hydrochloride in male sterility
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S 901 - 902 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
134. ORSOLA-MARTI, I Varicocele and male fertility
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S 845 - 846 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
135. OTT, F , H HOFFET, H HODEL Über die Erholung der Spermio-genese nach Behandlung mit Cyproteronazetat.
Schweiz Med Wochenschr 102 : 1124 - 1126 (1972)
136. PAGE, E W , F HOULDING: The clinical interpretation of 1000 semen analyses among applicants for sterility studies.
Fertil Steril 2: 140 - 151 (1951)
137. PAYNE, S , R F SKEELS: Testicular biopsy: Which infertile patients are benefited ?
Fertil Steril. 6: 43 - 50 (1955)
138. PETERSON, N.T , JR., A R. MIDGLEY, JR., R.B. JAFFE:
Regulation of human gonadotropins. III. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in sera from adult males.
J. Clin. Endocrinol. 28: 1473 - 1478 (1968)

- 139 PETRES, J , R ARBOGAST, M. POLL: Zur Diagnose und Therapie der männlichen Infertilität
M.M.W. 115: 1175 - 1182 (1973)
- 140 PETRY, R., K PFIZENMAYER: Möglichkeiten der medikamentösen Fertilitätshemmung beim Mann.
Dtsch. Med. Wochenschr 98: 1775 - 1779 (1973)
141. REDDY, P.R.K., J.M. RAO: Reversible antifertility action of testosterone propionate in human males
Contraception 5: 295 - 301 (1972)
- 142 REHAN, N.E., A.J SOBRERO, J.W FERTIG: The semen of fertile men: Statistical analysis of 1300 men
Fertil Steril 26: 492 - 502 (1975)
143. REICH, P., B KNOPF, J MEYER: Untersuchungen zur Effektivität der Pharmakotherapie bei Subfertilität des Mannes
Dermatol Monatsschr 161: 38 - 42 (1975)
- 144 REITER, E O , H E KULIN, D L LORIAUX: FSH - suppression during short term hCG administration: A gonadally mediated process
J Clin. Endocrinol Metab 34 : 1080 - 1084 (1972)
145. RITZEN, E.M , L HAGENAS, V HANSSON, F S FRENCH: In vitro synthesis of testicular androgen binding protein (ABP): Stimulation by FSH and androgen In: FRENCH, F.S., V. HANSSON, E.M. RITZEN, S.N. NAYFEH (Editors): Hormonal regulation of spermatogenesis New York: Plenum Press 1975
146. ROWLEY, M.J., C.G. HELLER: The testosterone rebound phenomenon in the treatment of male infertility
Fertil. Steril. 23: 498 - 504 (1972)
147. ROWLEY, M.J., K.B. O'KEEFE, C G HELLER: Decreases in sperm concentration due to testicular biopsy procedure in man
J Urol 101: 347 - 349 (1969)

148. SCHELLEN, T.M.C.M.: Results with mesterolone in the treatment of disturbances in spermatogenesis.
Andrologie 2: 1 - 2 (1970)
- 149: SCHELLEN, T.M.C.M., J.M.J.H.A. BEEK: The influence of high doses of mesterolone on the spermiogram.
Fertil Steril 23: 712 - 714 (1972)
- 150 SCHELLEN, T.M.C.M., J.J.H.M.J. BEEK: The use of clomiphene treatment for male sterility.
Fertil Steril 25: 407 - 410 (1974)
- 151 SCHELLEN, T M C M , G M.H. SASSEN: Improved fertility after adoption.
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S 859 - 864 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
152. SCHILL, W.-B : Neuere Aspekte der Hormontherapie männlicher Fertilitätsstörungen.
Ther. Ggw. 117: 24 - 42 (1978)
- 153 SCHILL, W -B.: Die Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen mit Kallikrein
Dtsch Med. Wochenschr 101: 1773 - 1778 (1976)
- 154: SCHILL, W -B.: Fructosebestimmung im Spermaplasma
Med.Klin 71: 1031 - 1041 (1976)
- 155: SCHILL, W.-B.: Increased fructolysis of kallikrein - stimulated human spermatozoa
Andrologia 7: 105 - 107 (1975)
- 156 SCHIRREN, C.: Praktische Andrologie
Berlin: Brüder Hartmann 1971
157. SCHIRREN, C.: Die Behandlung der Kinderlosigkeit in der Ehe bei Oligospermie des Ehemannes.
Z. Haut- Geschlechtskr. 36: 111 - 115 (1964)
158. SCHIRREN, C.: Zur Diagnostik und Therapie von Fertilitätsstörungen des Mannes.
Z Haut- Geschlechtskr 23: 345 - 347 (1957)

- 159 SCHIRREN, C.: Fertilitätsstörungen des Mannes, Diagnostik, Biochemie des Spermaplasmas, Hormontherapie
Stuttgart: Enke 1961
- 160 SCHIRREN, C.: Hormontherapie von Fertilitätsstörungen des Mannes einschließlich des Hodenhochstandes
Therapiewoche 18: 77 - 83 (1968)
- 161 SCHIRREN, C., G GITTERMANN: Klinische Beobachtungen bei einer kombinierten Serumgonadotropin - Testosteron - Behandlung der Hypozoo - und Oligospermie
Klin Wochenschr 37: 80 - 83 (1959)
- 162 SCHIRREN, C , H KAUKEL, H KETELS-HARKEN: Acrosin and trypsininhibitor activity in the human ejaculate following testosterone treatment in cases of auto-agglutination of spermatozoa
Andrologia 9: 313 - 314 (1977)
- 163 SCHUBERT, K.: Steroidstoffwechsel bei Brustkrebs I! Zur Bestimmung der Testosteron- und Delta- 4 - Androsten - 3,17 - dion - Ausscheidung bei Hormonbehandlung
Acta Endocrinol 27: 36 - 44 (1958)
- 164 SCHUERMANN, H.: Intratestale Androgenapplikation bei schweren Fertilitätsstörungen
Klin Wochenschr 29: 201 (1951)
- 165 SEGAL, S., W Z POLISHUK, M. BEN-DAVID: Hyperprolactinemic male infertility
Fertil. Steril. 27: 1425 - 1427 (1976)
- 166 SHERINS, R.J., D.L LORIAUX: Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men
J. Clin. Endocrinol Metab. 36: 886 - 893 (1973)
- 167 SILLO-SEIDL, G.: Medical treatment of male sub- and infertility.
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S. 865 - 867 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)

- 168 SILLO-SEIDL, G : The use and abuse of gonadotropins in male infertility.
Proceedings of the fifth World Congress Fertility and Sterility, Stockholm 1966, S. 868 - 869 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1967)
169. SIMMONS, F.A.: The treatment of male infertility.
Fertil. Steril. 1: 193 - 198 (1950)
- 170 SINA, D., R SCHUHMANN, R. ABRAHAM, H.-D TAUBERT, J S E DERICKS-TAN: Increased serum FSH levels correlated with low and high sperm counts in male infertile patients
Andrologia 7: 31 - 37 (1975)
- 171 SKOGLUND, R D , C A PAULSEN: Danazol - testosterone combination: A potentially effective means for reversible male contraception.
Contraception 7: 357 - 365 (1973)
- 172 SMITH, K D., L.J. RODRIGUEZ-RIGAU, E. STEINBERGER.
Relation between indices of semen analysis and pregnancy rate in infertile couples
Fertil. Steril. 28: 1314 - 1319 (1977)
- 173 SOMAZZI, S., W. GOOR, F. OTT: Therapieresultate bei Oligospermien
Dermatologica 147: 37 - 44 (1973)
- 174: SOUTHAM, A L.: What to do with the "normal" infertile couple.
Fertil Steril 11: 543 - 549 (1960)
175. SPENCE, A.W , V.C MEDVEI: Testosterone in defective spermatogenesis
Lancet 1: 124 - 127 (1959)
- 176 STEINBERGER, A , K H THANKI, B SIEGAL: FSH binding in rat testes during maturation and following hypophysectomy
Cellular localization of FSH receptors In: DUFAU, M L , A R MEANS (Editors): Hormonal binding and target cell activation in the testis
New York: Plenum Press 1974

177. STEINBERGER, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis.
Physiol. Rev. 51: 1 - 22 (1971)
- 178 STEINBERGER, E , K D. SMITH: Effect of chronic administration of testosterone enanthate on sperm production and plasma testosterone, follicle - stimulating hormone, and luteinizing hormone levels: A preliminary evaluation of a possible male contraceptive
Fertil Steril 28: 1320 - 1328 (1977)
- 179 STEWART, B H , J E MONTIE: Male infertility: An optimistic report
J Urol. 110: 216 - 218 (1973)
- 180 STEWART-BENTLEY, M , W ODELL, R HORTON: The feedback control of luteinizing hormone in normal adult men
J Clin. Endocrinol Metab 38: 545 - 553 (1974)
- 181 SWYER, G I M : Effects of testosterone implants in men with defective spermatogenesis
Br Med J 2: 1080 - 1081 (1953)
- 182 TYLER, E T , H O SINGHER: Male infertility - status of treatment, prevention and current research
J A M A 160: 91 - 97 1956)
- 183 VASTERLING, H W : Zur Erkennung und Behandlung der männlichen Fertilitätsstörungen
Dtsch Med Wochenschr 83: 1648 - 1651 (1958)
- 184 VERMEULEN, A , R RUBENS, L VERDONCK: Testosterone secretion and metabolism in male senescence
J Clin Endocrinol Metab. 34: 730 - 735 (1972)
- 185 VERMEULEN, A , L VERDONCK: Studies on the binding of testosterone to human plasma.
Steroids 11: 609 - 635 (1968)
186. WALSH, P C., R.S SWERDLOFF, W.D. ODELL: Feedback regulation of gonadotropin secretion in men.
J Urol 110: 84 - 89 (1973)

- 187 WESTABY, D , S.J. OGLE, F.J. PARADINAS, J.B. RANDELL,
I.M. MURRAY-LYON: Liver damage, from long-term
methyltestosterone.
Lancet 2: 261 - 263 (1977)
- 188 WICKINGS, E.J., E. NIESCHLAG: The effects of active
immunization with testosterone on pituitary - gonadal
feedback in the male rhesus monkey.
Biol Reprod 18: 602 - 607 (1978)
- 189 WICKINGS, E J , E NIESCHLAG: Testosterone production
and metabolism in laboratory-maintained male rhesus
monkeys
Int J Fertil 22: 56 - 59 (1977)
- 190 WICKINGS, E J , M H QAZI, E NIESCHLAG: Determination
of biologically active LH in serum of male rhesus
monkeys
J. Reprod. Fert. 57 : 497 - 504 (1979)
191. WICKINGS, E.J., C.A. TAFURT, H. HOOGEN, E. NIESCHLAG:
The development of titre and specificity of antibodies
to testosterone.
J Steroid Biochem 8 : 147 - 150 (1977)
- 192 WICKINGS, E J , K H USADEL, G DATHE, E NIESCHLAG:
The role of follicle stimulating hormone in testi-
cular function of the mature rhesus monkey
Acta Endocrinol in press
193. YOUNGLAI, E.V., T. SIVAKUMARAN, A.R. MCNABB: Pituitary
testicular function in a hypogonadal male subject.
J. Urol. 110. 410 - 412 (1973)

Ganz herzlich möchte ich mich bei
Prof. Dr. med. E. Nieschlag bedanken
Durch die wohlwollende Überlassung
des Themas und durch seine stetige
Bereitschaft, mir in Rat und Tat zur
Seite zu stehen, habe ich bei der
Bearbeitung des Themas sehr viel ge-
lernt und hat mir der Arbeitsaufwand
sehr viel Freude bereitet

L E B E N S L A U F

Am 7.2.1956 wurde ich als einziges Kind der Eheleute Helmut und Gertrud Kloer in Münster geboren.

Nach der Lehrzeit an der Westdeutschen Landesbank in Münster war meine Mutter dort 15 Jahre tätig und ist heute Hausfrau.

Mein Vater absolvierte eine Lehre bei der AOK Münster, ist dort seit über 40 Jahren beschäftigt und heute Oberverwaltungsrat

1962 wurde ich in die Oberwasser-Volksschule eingeschult. 1966 wechselte ich zum Ratsgymnasium Münster. Dort besuchte ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig und erhielt am 10. Juni 1974 mein Reifezeugnis.

Nach dem Abitur studierte ich ein Semester Mathematik und begann im Sommersemester 1975 mit dem Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms - Universität in Münster. Vier Semester vorklinische Ausbildung schloß ich im März 1977 mit dem Physikum ab. Im März 1978 bestand ich den 1. Teil und im März 1980 den 2. Teil des Staatsexamens. An den Universitäts-Kliniken Münster verbrachte ich mein Praktisches Jahr mit den Grundfächern Chirurgie und Innere Medizin sowie dem Wahlfach Kinderheilkunde. Am 7. April 1981 legte ich den schriftlichen Teil und am 5. Mai 1981 den mündlichen Teil des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 27. Mai 1981.

